

临床血脂学

——《Braunwald心脏病学》姊妹卷

Clinical Lipidology

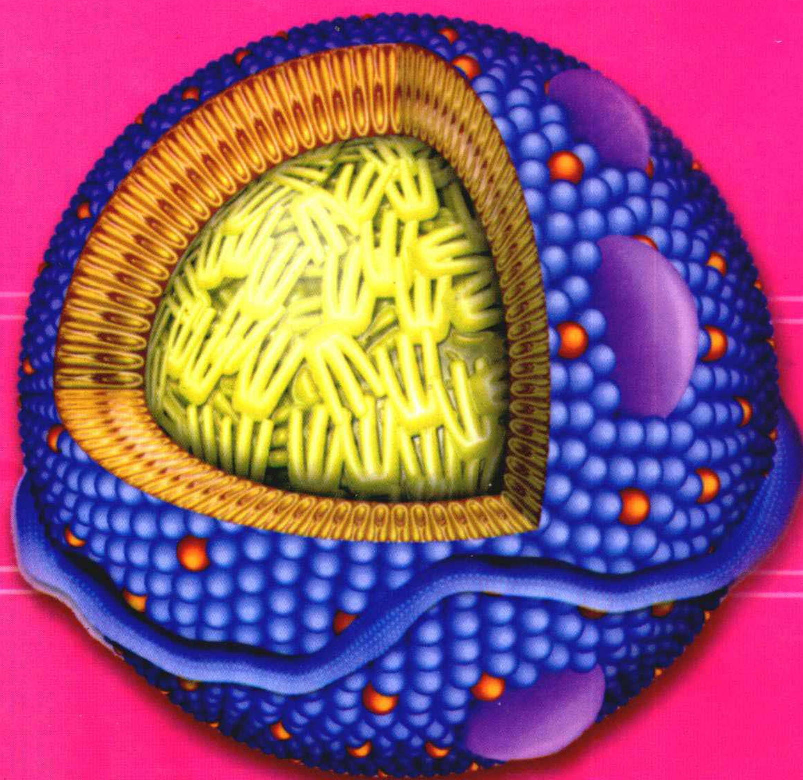
A Companion to Braunwald's Heart Disease

原　著　Christie M. Ballantyne

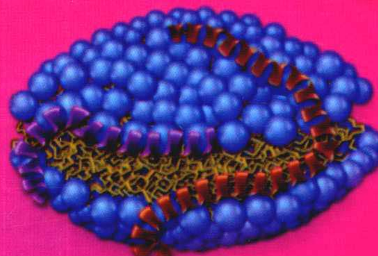
主　译　陈　红

副主译　陈江天













北京大学医学出版社

临床血脂学

《Braunwald心脏病学》姊妹卷

Christie M. Ballantyne, MD

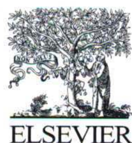
Ballantyne教授是**国际上杰出的血脂学专家**之一，是《Braunwald心脏病学》编辑团队的新成员，其将各作者提供的血脂异常**各领域有效治疗**所需的基础和临床信息融为一体。

从基础科学到动脉粥样硬化性疾病的发病机制，再到风险评估以及最新的**治疗选择**，《Braunwald心脏病学》家族中的这一新选题，为读者以直接、易懂和实用的方式提供了最新的和最专业的指导。

- 该领域的专家根据专业特点，提供最确定的相关知识，使读者获得**最权威的指导**。
- 涵盖大量**临床相关信息**，如风险评估、治疗、特殊患者人群和试验性治疗，包括以HDL为靶点的治疗，有助于在**面临困境时提供有效治疗**。
- 所用**治疗流程**利于直抵治疗核心环节。
- 现有的实践指南有助于临床决策。

责任编辑：陈奋　赵爽

本书译自原版 Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease，并由Elsevier授权出版



ISBN 978-7-5659-0229-1



定价：189.00元

临床血脂学

——《Braunwald 心脏病学》姊妹卷

Clinical Lipidology

A Companion to Braunwald's Heart Disease

原 著 Christie M. Ballantyne

主 译 陈 红

副主译 陈江天

北京大学医学出版社

Peking University Medical Press

LINCHUANG XUEZHIXUE

图书在版编目（CIP）数据

临床血脂学：Braunwald心脏病学姊妹卷/（美）巴兰坦主编；陈红等译. —北京：北京大学医学出版社，2011. 10

书名原文：Clinical Lipidology：A Companion to Braunwald's Heart Disease

ISBN 978-7-5659-0229-1

Ⅰ.①临… Ⅱ.①巴… ②陈… Ⅲ.①高血脂病-防治 Ⅳ.①R589.2

中国版本图书馆CIP数据核字（2011）第143130号

北京市版权局著作权合同登记号：图字：01-2011-7378

Clinical Lipidology：A Companion to Braunwald's Heart Disease
Christie M. Ballantyne
ISBN-13: 978-1-4160-5469-6
ISBN-10: 1-4160-5469-3

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.
3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817
First Published **2012**
2012年初版

临床血脂学——《Braunwald心脏病学》姊妹卷

主　　译： 陈　红
出版发行： 北京大学医学出版社（电话：010-82802230）
地　　址：（100191）北京市海淀区学院路38号　北京大学医学部院内
网　　址： http://www.pumpress.com.cn
E-mail： booksale@bjmu.edu.cn
印　　刷： 北京佳信达欣艺术印刷有限公司
经　　销： 新华书店
责任编辑： 陈　奋　赵　爽　**责任校对：** 金彤文　**责任印制：** 张京生
开　　本： 889mm×1194mm　1/16　**印张：** 38　**字数：** 1141千字
版　　次： 2012年1月第1版　2012年1月第1次印刷
书　　号： ISBN 978-7-5659-0229-1
定　　价： 189.00元

译者名单

主　译　陈　红

副主译　陈江天

译　者　（按姓氏拼音排序）

陈　红　陈　颖　陈江天　驰　骋　丁　茜

郭丹杰　黄　睿　靳文英　李　琪　李　雪

李帮清　李丽君　李月红　刘　健　刘传芬

刘元生　卢明瑜　陆丕能　乔正国　秦　莉

任景怡　宋俊贤　隋　准　王　岚　王鸿懿

吴　彦　许克新　张方芳　赵秀娟

原著者名单

Gerd Assmann, M.D.
Institut for Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Albert-Schweitzer, Munster, Germany

Deborah Bagshaw
The Pennsylvania State University, University Park, Pennsylvania

Ashok Balasubramanyam, M.D.
Professor of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Christie M. Ballantyne, M.D.
Professor of Medicine, Chief, Section of Atherosclerosis and Vascular Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Philip Barter, M.D., Ph.D., FRACP
The Heart Research Institute, Sydney, Australia

Harold Bays, M.D., FACP
Louisville Metabolic and Atherosclerosis Research Center (L-MARC), Louisville, Kentucky

Roger S. Blumenthal, M.D., FACC
Professor of Medicine, Director, The Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease, Baltimore, Maryland

H. Bryan Brewer, Jr., M.D.
Director, Washington Cardiovascular Associates; Senior Research Consultant, Lipoprotein and Atherosclerosis Research, Cardiovascular Research Institute, MedStar Research Institute, Washington, D.C.

B. Greg Brown, M.D., Ph.D.
University of Washington, Department of Medicine, Seattle, Washington

John D. Brunzell, M.D.
Professor Emeritus, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Nutrition; Clinical Director, Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories; University of Washington, Seattle, Washington

Catherine Y. Campbell, M.D.
Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland

Paul L. Canner, Ph.D.
Maryland Medical Research Institute, Baltimore, Maryland

Lars A. Carlson, M.D., Ph.D., FRCP Edin
King Gustaf V Research Institute, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

A. L. Catapano
Professor of Pharmacology, Department of Pharmacological Sciences, University of Milan, Milan, Italy

Tina J. Chahil, M.D.
Columbia University College of Physicians and Surgeons, Department of Medicine, Division of Preventive Medicine and Nutrition, New York, New York

Timothy S. Church, M.D., MPH, Ph.D.
Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, Louisiana

David E. Cohen, M.D., Ph.D.
Director of Hepatology, Division of Gastroenterology Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School Director, Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology; Associate Professor of Medicine and Health Sciences and Technology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Michael H. Davidson, M.D., FACC
The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois

Prakash C. Deedwania, M.D., FAHA, FACP, FACC
Veterans Administration Central California Healthcare System, University of California Fresno, Fresno, California

Jean-Pierre Després, Ph.D., FAHA
Centre de recherche de l'Hôpital Laval, Pennsylvaniavillon Marguerite-D'Youville, Québec, Canada

Sridevi Devaraj, Ph.D., DABCC
University of California Davis Medical Center, Sacramento, California

Patrick J. Devine, M.D.
Cardiology Service, Walter Reed Army Medical Center Washington, D.C.

Zahi A. Fayad, Ph.D.
Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Sergio Fazio, M.D., Ph.D.
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Bengt Fellstrøm, M.D., Ph.D.
Professor of Nephrology, Department of Medical Sciences, Nephrology Unit, University Hospital, Uppsala, Sweden

Peter Ganz, M.D.
University of California, San Francisco; San Francisco General Hospital, San Francisco, California

Henry N. Ginsberg, M.D.
College of Physicians and Surgeons of Columbia University, Irving Institute for Clinical and Translational Research, New York, New York

Anne Carol Goldberg, M.D., FACP, FAHA
Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

Antonio M. Gotto, Jr., M.D., Dphil
Weill Cornell Medical College, New York, New York

John R. Guyton, M.D., FAHA
Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

William S. Harris, Ph.D.
Sanford Research/USD and Sanford School of Medicine, University of South Dakota, Sioux Falls, South Dakota

Hallvard Holdaas, M.D., Ph.D.
National Hospital, Oslo, Norway

Ron C. Hoogeveen, Ph.D.
Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Terry A. Jacobson, M.D., FACP, FAHA
Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Alan G. Jardine, BSc, M.D., FRCP
BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, United Kingdom

David J. A. Jenkins, M.D., Ph.D.
Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Ishwarlal Jialal, M.D., Ph.D.
University of California Davis Medical Center, Sacramento California

Peter H. Jones, M.D.
The Methodist Hospital, Houston, Texas

Andrea R. Josse, Bkin, MSc
Ivor Wynne Centre, Department of Kinesiology, McMaster University, Ontario, Canada

Cyril W. C. Kendall, Ph.D.
Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Jon A. Kobashigawa, M.D.
University of California at Los Angeles, Los Angeles, California

Marlys L. Koschinsky, B.Sc., Ph.D.
Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

Penny M. Kris-Etherton, Ph.D., RD
The Pennsylvania State University, Department of Nutritional Sciences, University Park, Pennsylvania

Salila Kurra, M.D.
Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York

Carl J. Lavie, M.D.
Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana

Ngoc-Anh Le, Ph.D.
Emory University School of Medicine and Atlanta Veterans Affairs Medical Center, Decatur, Georgia

Peter Libby, M.D.
Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School, Chief, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

MacRae F. Linton, M.D.
Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

Santica M. Marcovina, Ph.D., ScD
Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington

Patrick B. Mark, M.D.
Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom

Mark E. McGovern, M.D.
Miami Beach, Florida

James M. McKenney, Pharm.D.
National Clinical Research, Richmond, Virginia

C. Noel Bairey Merz, M.D.
Cedars-Sinai Medical Center, Women's Heart Center, Los Angeles, California

Michael Miller, M.D., FACC, FANA
Division of Cardiology, University of Maryland Hospital, Baltimore, Maryland

Yury I. Miller, M.D., Ph.D.
University of California, San Diego, La Jolla, California

Samia Mora, M.D., MHS
Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

Patrick M. Moriarty, M.D.
University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas

Kiran Musunuru, M.D.
Clinical Fellow, The Johns Hopkins Ciccarone Preventive Cardiology Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Kelly S. Myers, M.D.
Mount Sinai School of Medicine, New York, New York

Vijay Nambi, MBBS
Baylor College of Medicine, Houston, Texas,

Tri H. Nguyen, MSc
University of Toronto, FitzGerald Building, Toronto, Ontario, Canada

Stephen J. Nicholls, MBBS, Ph.D.
Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Steven E. Nissen, M.D., MACC
Chairman, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic Foundation; Professor of Medicine, Cleveland Clinic Lerner School of Medicine at Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

G. D. Norata, Ph.D.
Department of Pharmacological Sciences, University of Milan, Milan, Italy

Melissa Ohlson, MS, RD, LD
Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Chris J. Packard, DSc, FRCPath, FRCP(Gla), FRSE EurClinChem, CSci,
Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Scotland

F. Xavier Pi-Sunyer, M.D., MPH
St. Luke's Roosevelt Hospital Center, Columbia University, New York, New York

Donna Polk, M.D., MPH
Director of Preventive Cardiology, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut

Henry J. Pownall, BS, MS, Ph.D.
Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Daniel J. Rader, M.D.
University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

Robert S. Rosenson, M.D.
Professor of Medicine, Director, Lipoprotein Disorders and Clinical Atherosclerosis Research Division of Cardiovascular Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

James H. F. Rudd, M.D., Ph.D., MRCP
Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom

Joseph S. Saseen, Pharm.D., FCCP, CLS
University of Colorado Denver, Schools of Pharmacy and Medicine, Aurora, Colorado

Gregory G. Schwartz, M.D., Ph.D.
Cardiology Section, Denver VA Medical Center and University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Udo Seedorf, Ph.D., Dipl.-Biol.
Leibniz-Institute of Arteriosclerosis Research, Munster, Germany

Rajagopal V. Sekhar, M.D.
Translational Metabolism Unit, Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Neil J. Stone M.D., MACP, FAHA, FACC
Professor of Clinical Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois

Allen J. Taylor, M.D., FACC, FAHA
Professor of Medicine, Chief, Cardiology Service, Walter Reed Army Medical Center, Washington, D.C.

Sotirios Tsimikas, M.D., FACC, FAHA, FSCAI
Professor of Medicine and Director of Vascular Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California

Krishnaswami Vijayaraghavan, M.D., FACP, FACC
Scottsdale Cardiovascular Center, Scottsdale Clinical Research Institute, CV division, Scottsdale Healthcare, Scottsdale, Arizona

David Q.-H. Wang, M.D., Ph.D.
Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Nanette K. Wenger, M.D.
Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia

Barbara S. Wiggins, Pharm.D., CLS, FAHA
University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

Peter W. F. Wilson, M.D.
Emory University School of Medicine, Cardiology and Atlanta VAMC Epidemiology and Genetics EPICORE, Atlanta, Georgia

Julia M. W. Wong, RD
Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada



心血管疾病（含脑卒中）已成为我国城乡居民的第一位死因，占人口总死亡率的40%。正如本书主编Christie M.Ballantyne所言，不同于癌症，心血管疾病如能应用当今已获取的知识和证据，及早预防，大多数心血管事件，尤其是早发心血管事件可防患于未然。在过去的30年中，我们一直在沿袭一种坐堂行医，当坐堂医生，等人得病，重治轻防，防治分家的传统落后的医学模式，针对疾病终末期的治疗实施的支架数快速攀升绝对不是医学的成就，而是医学的失败！

危险因素学说的提出和获得证实是20世纪后半叶预防心脏病最伟大的成就。其中，脂质、载脂蛋白和动脉粥样硬化血栓形成领域的基础医学、临床医学与临床流行病学研究成果转化为心血管病防控的实践。在众多发达国家，已看到经生活方式改善和降低低密度脂蛋白水平的他汀类药物显著降低了致命性与非致命性心肌梗死、心血管死亡率与脑卒中，不增加癌症等非心血管死亡与风险，从而降低了总死亡率。近期公布的PURE数据中，发达国家有冠心病患者80%在接受他汀类药物治疗，离指南的目标仍存差距，而我国冠心病二级预防中，坚持服用他汀类药物的患者仅1.7%，与非洲国家处在同一水平。用好已知的证据，实现临床血脂学已有研究成果的价值，我们需要更加努力工作。这不仅仅是学习知识，了解证据，要对医学的目的加以调整，对整个医疗体制进行改革，同时，即使在一些严格管理随访的他汀强化干预的临床实践中，低密度脂蛋白下降至指南推荐目标的患者中，心血管事件的剩留风险仍较高。解决剩留风险，除寻找其他新的危险因素外，Peter Libby等在英文版序言中强调，脂质学领域还“存在相当大的争论、疑问和失败”，例如高密度脂蛋白胆固醇及脂蛋白（a）的故事远未讲完。

《临床血脂学》是Braunwald心脏病学体系的一本分支学术专著，其作者团队汇集了国际上这一领域造诣深、水平高的专家学者。它不但高度总结、概括了人类对血脂学研究的科学成就，并且注意贴近临床。这是从理论与实践结合上产生的一本优秀的血脂异常防治的学术著作。

北京大学人民医院的陈红教授主译了这本学术著作，对我国临床血脂学的研究与实践有重要的推动作用。我衷心希望广大的医务工作者和医学生、研究生们能从这本学术专著中得到启发，共同努力，做好中国的心血管预防事业，造福广大民众。并且认真做好中国的临床血脂学研究，有所发现，有所发明，有所创造，有所前进。

2011-11-27

中文版前言



自20世纪初发现胆固醇与动脉粥样硬化相关以来，人类对胆固醇、动脉粥样硬化和冠心病的发病机制、诊断和治疗不断进行探索，积累了大量分子、细胞和动物研究的证据，以此为基础完成的大规模循证医学研究，是推动各国心血管防治指南发展的重要依据。欧美和中国指南均以血低密度脂蛋白胆固醇水平作为最主要的干预靶点，近年来，血脂异常防治指南的发展趋势是极高危人群范围更宽泛而低密度脂蛋白胆固醇治疗目标值更低，可使心血管病患者获益更多。

在我国，心血管疾病已成为第一位死亡原因，血脂异常是心血管疾病的重要危险因素。但我国血脂异常知晓率、达标率和治疗率不尽如人意。如何缩短临床实践和心血管病指南之间的差距是亟待解决的问题。因此，迫切需要一本内容翔实，包括从发病机制到临床问题解决，具有临床实际指导意义的教材。血脂学专家Dr Christie M. Ballantyne主编的《临床血脂学》，作为《Braunwald心脏病学》系列教科书中的一本，正是我们所期待的血脂异常防治参考书。

我相信本书一定能成为心血管、内分泌、全科医师和其他参与血脂异常防治医务人员的良师益友，成为大家手不释卷的专业参考书。

2011年8月1日

序

20世纪根据实验室研究及人类临床观察数据已经发现脂质与心血管疾病的联系。在大半个世纪里，医生通过测定胆固醇评估未来心血管疾病的风险。胆固醇相关研究获得了许多诺贝尔奖，并形成基础科学研究的体系。然而，仅在过去的20年，才逐渐发展起脂质临床干预的实践工具。最近大多数国家以有临床获益的循证医学证据为基础推荐的临床指南，指导了血脂异常的治疗。临床医生更重视新的临床工具和临床试验相结合，采取更规范的调脂治疗。

脂质学领域除这些进步外，也存在相当多的争论、疑问和失败。当我们拥有好方法控制低密度脂蛋白胆固醇时，并不确定如何降低这些胆固醇颗粒，应降低到什么程度。对于其他常用脂质目标的干预，例如高密度脂蛋白以及脂蛋白（a），始终给临床实践以挑战。在临床医学发展中，如探索改变脂蛋白氧化和增加高密度脂蛋白水平的方法遇到很多挫折。

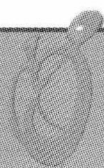
在日常临床实践中，先进的脂质测定方法的作用仍然不明。医生要面对一系列的测定方法，包括脂蛋白颗粒数量、颗粒大小以及脂蛋白成分。如何在临床实践中使用这些特殊的检查方法？在用药物调控脂质的同时，期望外作用的出现使药物在实践中的应用受到了挑战。尽管还有其他干预方法，在实验室研究中具有明显益处，但在临床实践中的益处却不确定。所以，一方面我们已经在脂质异常治疗方面取得了巨大进步，这无疑有利于我们的患者；另一方面有相当多的问题需要进一步澄清，尚需大量研究证实。

繁忙的医生们在为患者寻求最好疗效的同时，也需要紧跟快速发展的脚步，但是向谁寻求帮助呢？Dr. Christie Ballantyne主编的《临床脂质学》作为《Braunwald心脏病学》系列的一部分，尽力满足这一要求。这本教科书提供了权威、易懂，与临床密切相关，紧跟当代脂质学进展的实践性纲要。这本书将基础科学从实践应用覆盖到常见的临床场景，没有回避这个领域的争议和尚未解决的问题。作者也对未来发展进行了展望，以期为将来的快速发展打下坚实的基础。

每一章节都由知名专家和教师编写，提供了简明但权威的工具和参考文献，以指导医生的日常工作。一些章节精炼而令人信服地讨论了现有和新出现的生物标志物与脂质学和心血管风险的相关性。有关脂质异常干预的章节着重介绍了生活方式改善和药物治疗。这些章节提供了以证据为基础的，学术性强且可行的临床脂质学治疗方法。《Braunwald心脏病学》的编者们希望以此书填补空白，使医生自信和专业地处理日常临床实践中遇到的脂质异常诊断与治疗的问题。

Peter Libby, M. D.
Robert O. Bonow, M. D.
Douglas L. Mann, M. D.
Douglas P. Zipes, M. D.
Eugene Braunwald, M. D.

前　言



心血管疾病仍然是工业化社会里的首要死亡原因，大多数心血管事件与动脉粥样硬化心脏病相关。然而，与居第二位死亡原因的癌症不同，如果早期识别心血管病患者，采取包括改善生活方式、药物治疗的预防措施后，能够预防大多数心血管事件。在20世纪的后叶，预防心脏病学的发展以及与脂质、载脂蛋白和动脉粥样硬化有关的基础科学和临床研究的巨大进步，对临床实践起到了持续的推动作用。本书适用于对通过有效调脂干预治疗预防心血管疾病感兴趣的医生及医学生。

这本教科书主要分为三个部分：机制、危险评估和治疗。最佳的临床治疗需要对包括脂蛋白代谢、基因和动脉粥样硬化相关基础机制的理解，将在第一部分有关章节中叙述。这些基础知识可通过筛查和随后的靶目标干预两个步骤转化为临床获益。第一步包括全面的危险评估以识别发生动脉粥样硬化性心血管事件高危险性的个体，第二步利用生活方式改善和药物治疗干预纠正代谢紊乱，从而减少动脉栓塞性心血管事件的发生。除了理解现有指南以及如何最好地实施现有治疗，内科医生还应了解治疗目标的进展，特别是对动脉粥样硬化性心血管疾病事件高危人群处理的原则和实践。

本书对希望深入了解脂质及动脉粥样硬化疾病目前治疗现状的心内科专科医生、内分泌科专科医生、普通内科医生、家庭医生、内科医生助理、护士、药剂师以及其他健康保健专业人士有益。我们希望它能成为学生和教师的重要参考书。我进入心血管疾病领域的动机是缘于在我读高中时，父亲死于心肌梗死伴心室纤颤；在我就读医学院时，姑姑死于心肌梗死；在我进行心血管专科训练时，舅舅出现脑卒中，伴有失语症及偏瘫时我照顾他。我们现在已经具备了有关预防心脏事件及卒中的知识和治疗方法，我很荣幸地将这本书的知识用于控制血脂和其他危险因素，从而防止动脉粥样硬化性心血管疾病带来的疼痛、不适及死亡。

Christie M. Ballantyne, M. D.

目 录

第Ⅰ部分 基本机制

第Ⅱ部分 风险评估

第Ⅲ部分　治　疗

第 I 部分



基本机制

第 1 章

人血浆脂蛋白代谢

Henry J. Pownall 和 Antonio M. Gotto，Jr.

脂蛋白

简介

法国医学科学家Michel Macheboeuf被公认为血浆脂蛋白之父。1928年他的开创性发现印证了1个格言即科学理论常先于科学技术数十年。在他的博士论文"*Recherches sur les lipides，les stérols et les protéides du sérum et du plasma sanguinis*"中，Macheboeuf描述了马血清脂蛋白，证实了血浆中脂质和蛋白间的关系[1]。现在已经认识到血浆中的脂质通过脂蛋白转运，根据分离出来脂质的密度分为高、低、中间、极低密度脂蛋白（分别为high-density lipoproteins，HDLs；low-density lipoproteins，LDLs；intermediate-density lipoproteins，IDLs和very-low-density lipoproteins，VLDLs）。乳糜微粒由小肠生成，主要由饮食中的脂质和少量蛋白构成。HDL分为两类，HDL_2和HDL_3。血浆脂蛋白水平作为最重要的冠状动脉疾病危险因素之一，可以通过简单的静脉穿刺获得，可以提供脂质紊乱病因学及其最重要的病理结果——动脉粥样硬化方面的证据。从这一点出发，出现了大量的信息分析内容。冠状动脉疾病和不同脂质及脂蛋白特性、成分和血浆浓度的关系，最终为血脂异常和动脉粥样硬化药物治疗提供了新的治疗靶点。

脂蛋白的特性

血浆脂蛋白由中性脂质、极性脂质和称为载脂蛋白（apolipoproteins，apos）的特殊蛋白构成。其中主要的中性脂质包括胆固醇酯（cholesteryl esters，CEs）和甘油三酯（triglycerides，TGs）；极性脂质包括磷脂酰胆碱、鞘磷脂、带有少量磷脂酰乙醇胺的游离胆固醇以及其他少量磷脂（phospholipids，PLs）构成。脂蛋白的成分决定其颗粒大小及结构（表1-1）。脂蛋白大小及密度直接反映中性脂质的含量，最大的脂蛋白颗粒其密度最小并且中性脂质和极性脂质的比例最高。根据脂蛋白中带电脂质及其载脂蛋白构象不同，琼脂糖凝胶电泳显示的脂蛋白表面电荷不同。通过分子筛析色谱法、离子交换色谱法和超速离心法，对脂蛋白依照

表 1-1 人血浆脂蛋白特征

				组成（%）					
				核心		表面			
分类	D（nm）	d（g/ml）	迁移性	TG	CE	FC	PL	Pro	主要 Apos
乳糜微粒	80～500	<0.93	α_2	86	3	2	7	2	B-48，E，A-I，A-II，A-IV，C
VLDL	30～80	0.95～1.006	Pre-β	55	12	7	18	8	B-100，C-I，C-II，C-III，E
IDL	25～35	1.006～1.019	Slow pre-β	23	29	9	19	19	B-100，E
LDL	21.6	1.019～1.063	β	6	42	8	22	22	B-100
HDL2	10	1.063～1.125	α	5	17	5	33	40	A-I，A-II
HDL3	7.5	1.125～1.210	α	3	13	4	25	55	A-I，A-II
Lp（a）	30	1.055～1.085	Slow pre-β	3	33	9	22	33	B-100，apo（a）

apos，载脂蛋白；D，直径；d，密度；CE，胆固醇酯；FC，游离胆固醇；HDL，高密度脂蛋白；IDL，中间密度脂蛋白(s)；LDL，低密度脂蛋白；Lp(a)，脂蛋白(a)；PL，磷脂；TG，甘油三酯(s)；VLDL，极低密度脂蛋白(s)。

大小、电荷和密度进行分离其中超速离心法用于标本分离。

这一章节的其他部分以我们的观点从当前未解答的脂质和脂蛋白病理学，进行脂肪酸代谢失调方面的分析，在许多公众疾病中发挥重要作用，包括肥胖、糖尿病和动脉粥样硬化。尽管许多脂肪酸代谢失调的下游效应是治疗的靶点，但强调对潜在病因的治疗仍然非常重要。

非酯化脂肪酸

某些血浆非酯化脂肪酸（nonesterified fatty acids，NEFAs）来源于脂蛋白酯酶（lipoprotein lipase，LPL）水解VLDL-TG和乳糜微粒-TG，这些非酯化脂肪酸通过蛋白聚糖黏附于毛细血管内皮。非酯化脂肪酸的一小部分释放入血浆，尤其在餐后，乳糜微粒-TG的水解率升高时。大多数被释放的非酯化脂肪酸迁移到脂肪组织（adipose tissue，AT）的内皮上，弥散通过脂肪细胞质膜，通过CDP-胆碱通路（即Kennedy通路）酯化甘油-3-磷酸合成甘油脂质。TGs形成TG小滴，可通过光学显微镜观察到（图1-1）。小滴的表面包裹着单层磷脂（PLs）和对TG的储存和水解有重要作用的特殊蛋白，包括脂滴包被蛋白（perilipin）、比较基因识别-58蛋白（Comparative Gene Identification-5，CGI-58）以及微粒体转移蛋白（microsomal transfer protein，MTP）-B，后者是一种经典MTP-A的剪接变体，其在肝中发现并且与蛋白质二硫键异构酶相关。然而MTB-B介导小的脂肪小滴融合为更大的体积[2]，对脂解没有直接作用。反之，脂滴包被蛋白和CGI-58对调节脂肪细胞脂解非常重要，在空腹条件下，脂肪组织 TG 是血浆非酯化脂肪酸的主要来源。

在未受刺激的条件下，脂滴表面的脂滴包被蛋白perilipin 阻断激素敏感脂酶（hormone-sensitive lipase，HSL）介导的水解作用。β-肾上腺受体激活后，蛋白激酶A超磷酸化脂滴包被蛋白，从而通过将TG暴露于HSL的途径快速改变其构象。敲除小鼠的脂滴包被蛋白基因有抑制脂肪生成的作用，从而表明了它在能量分布和储存中的重要作用[3]。缺乏脂滴包被蛋白时，β氧化增加并且肝糖原生成减少，但糖耐量和周围组织胰岛素抵抗性正常[4]。根据基因芯片分析，这种效应与氧化途径上调及脂质合成下调的协同作用有关[5]。脂肪组织表达另外一种脂酶，AT脂肪组织 TG 脂酶[6]，在2型糖尿病患者中也与血浆非酯化脂肪酸和TGs有关[7]。CGI-58是一种水解酶折叠酶亚型，激活脂肪TG脂酶（20倍），人CGI-58变异体与Chanarin-Dorfman综合征相关，这一疾病以异位脂肪沉积为特征[8]。与HSL相似，脂肪TG脂酶对脂肪细胞中正常脂质代谢非常关键。脂肪TG脂酶和HSL的活性代表了小鼠白色脂肪组织中超过95%的TG水解酶活性。CGI-58与脂滴包被蛋白A包被的脂滴结

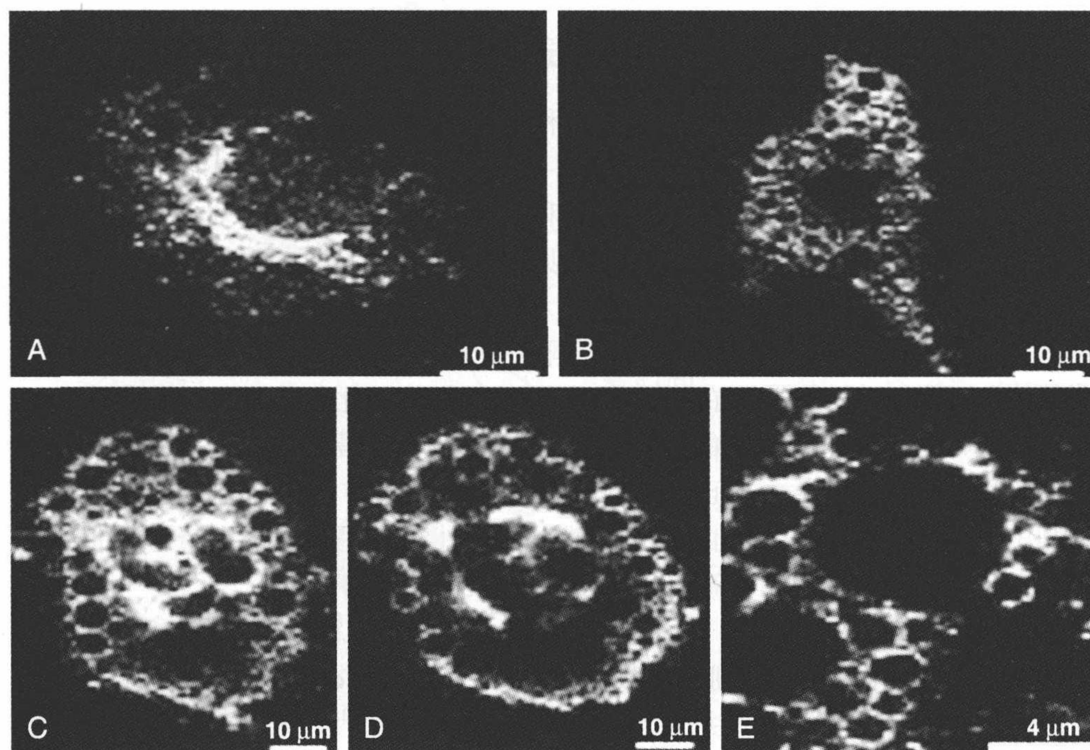


图1-1 共聚焦显微镜观察3T3-L1细胞中的抗微粒体甘油三酯转移蛋白。*A*，固定3T3 细胞，采用抗微粒体甘油三酯转移蛋白（MTP）探针，继而采用Cy3共轭抗体。整个细胞均显示荧光，但在核周围区域更明显。(*B–E*) 分化的3T3 细胞MTP 荧光在脂滴周围，并较未分化的细胞更明显。(*E*)，尤其是小的脂滴。核周围区域信号很明显（*C*，*D*）。(*From Ref. 2，with permission.*)

合，依赖于脂肪细胞的代谢状态和cAMP蛋白激酶的活性[9]。

载脂蛋白

血浆脂蛋白中的apos分布决定了它们的代谢效应。依据是否可溶将apos分类，对脂蛋白代谢非常重要。可溶性apos属于同一基因家族，末端外显子IV编码apo区域，产生独特的生物活性。所有可溶性apos 可替换并且含有两亲性螺旋区域介导与脂质表面的结合。ApoA-I 和 apoC-I[10,11] 可通过磷脂酰胆碱：胆固醇酰基转移酶（lecithin:cholesterol acyltransferase，LCAT）激活胆固醇酯化；apoC-II刺激LPL介导的乳糜微粒和VLDL水解[12,13]；apoE是细胞摄取LDL和乳糜微粒残粒的配体[14-16]。其他apos和脂质代谢的机械连接更为精细，但仍需进一步研究。血浆apoC-III与血浆TG水平有关[17,18]，而在人血浆中水平很低的apoA-V表现出抗脂作用[19]。ApoB-100是一种约550-kDa的非交换蛋白，是VLDL、IDL和LDL的主要蛋白，含有细胞通过受体摄取LDL的配体。乳糜微粒含有缩短形式的apoB——apoB-48，是一种新型mRNA编辑机制的产物，其中一种氨基酸密码子转化成为终止密码子，其表达产物缺乏LDL受体结合域[20,21]。脂蛋白（a）[Lipoprotein（a），Lp（a）] 是另一种大脂蛋白，主要蛋白为apo（a），通过二硫键与apoB结合[22]。

脂蛋白的生成

甘油三酯富含脂蛋白

肝中的肝细胞和小肠中的肠上皮细胞分别分泌并组装脂蛋白VLDL和乳糜微粒。TG来源分内源性和外源性途径，即饮食和脂肪酸。因此，空腹血浆TG浓度的重要决定因素是可被肝摄取的血浆非酯化脂肪酸浓度。通过水解口服脂肪负荷后形成的乳糜微粒，从而释放的某些非酯化脂肪酸可被肝清除用于VLDL-TG生成和分泌。在脂肪组织中的胰岛素抵抗使脂肪酸储存受损，并且升高产生VLDL的血浆非酯化脂肪酸水平。这一机制部分与糖尿病有关，其他胰岛素抵抗状态与空腹高甘油三酯血症（hypertriglyceridemia，HTG）和餐后血脂升高有关。此外肝脂酶活性升高，将TG衍生的非酯化脂肪酸转移至肝，循环生成VLDL-TG，从而加重高甘油三酯血症。尽管明确蛋白折叠的机制通常很困难，但明确VLDL聚集的机制，涉及蛋白折叠和补充特定数

量的极化和非极化脂质更具有挑战性。然而，肝细胞的形态学和亚细胞结构研究[23]为VLDL聚集的二阶段模型提供了某些支持。第一阶段，apoB部分脂质与TG、CE和PL通过MTP-A在翻译和转位至粗面内质网的过程中，产生VLDL前体，与内质网膜联系较弱。VLDL前体与来自滑面内质网的富含TG的颗粒相互作用。这一过程的分子细节尚不清楚但可能与分子伴侣有关。在某些肝细胞中，脂质不充分导致VLDL前体通过泛素化蛋白酶体途径降解[24-26]。肝MTP-A与蛋白质二硫键异构酶相关，内质网停留序列保持MTP在内质网内[27]。近期关于MTP-B剪接变体的研究提示它是一种促融剂，并且在肝细胞中它可以介导VLDL前体和富含TG颗粒融合。这一结果仍需进一步验证。关于乳糜微粒聚集的研究很少，但推测可能与VLDL不同。后面的讨论中，脂肪组织中胰岛素抵抗导致的高甘油三酯血症造成代谢综合征和肥胖相关的糖尿病复杂表型。

中间密度脂蛋白和低密度脂蛋白

VLDLs进入血浆后被脂蛋白脂酶修饰。VLDL是内源性TG主要载体，含有apos B-100、E、C-I、C-II和C-III（见表1-1），在脂解过程中分离。Hahn首次报道给予肝素后可以释放一种因子使人血浆澄清[28]。这一发现支持现有观点，即脂蛋白脂酶和毛细血管蛋白聚糖相关，并且通过毛细血管床灌注的周围组织是摄取脂蛋白脂酶释放的脂肪酸的主要部位。在一篇经典引文中，Korn描述了这种清除因子的特性并确定它是一种蛋白脂酶[29]。Havel和LaRosa通过apoC-II刺激激活脂蛋白脂酶进一步确立脂蛋白脂酶在脂蛋白代谢中的重要作用[30,31]。脂蛋白脂酶对TG的水解作用将VLDLs转化为中间密度脂蛋白，并且将乳糜微粒转化为乳糜微粒残粒。正如预期，apoC-II和脂蛋白脂酶缺陷将导致严重的高甘油三酯血症[32]。与apoC-II和脂蛋白脂酶突变无关，中度HTG与2型糖尿病和动脉粥样硬化相关（详见后述）。有意思的是，由于VLDL被LPL脂蛋白脂酶水解，C apos，包括apoC-II，离开中间密度脂蛋白转移至HDL并抑制脂解活性，IDL中间密度脂蛋白并非脂蛋白脂酶的底物。然而在肝中，肝酯酶继续将中间密度脂蛋白水解为成熟的含apoB-100的产物-LDL，这一过程不需要apoC-II。在这一步中，脂质颗粒失去了大多数的apoE。肝酯酶通过水解PLs和TGs改变HDL的构型，这一作用在餐后状态更明显[33]。

高密度脂蛋白

由于多种原因，明确高密度脂蛋白HDL的结构模型、生成、重塑及代谢较含apoB脂蛋白更为困难。就大小和组分而言，HDLs是一种小的、异质性的脂蛋白（见表 1-1），因此许多常规方法，如冷冻电子显微技术、X线晶体成像技术以及磁共振技术的应用受到限制。与含有apoB的脂蛋白不同，HDLs的所有组分是可变的。因此，传统的动力学方法不能用于研究HDL的循环。最后，尽管基于细胞研究已确定了HDL的几种来源，但除了自然删除HDL蛋白生成的基因编码外，这些来源的定量意义仍不明确。

有证据表明，有些HDLs是分泌性的，另一些是脂解的产物。人肝细胞系HepG2分泌具有HDL特性并包含其主要apos的颗粒[34,35]。大鼠肝灌注液中含有小颗粒，被描述为新生的HDL[36]。Patsch和Tall的研究显示，某些HDL亚类，是由水解富含TG脂蛋白形成的[37,38]。另一方面，需要更直接的关于人肝细胞生成HDL的研究以理解这一重要过程及其调节。近期的研究灌注HDL生成的作用及在胆固醇逆转运（reverse cholesterol transport，RCT）过程中的重塑。

与肝组织不同，肝外组织可以合成但不能降解胆固醇。因此胆固醇堆积于致动脉粥样硬化的一种重要细胞——巨噬细胞中，没有处理机制时可以产生脂毒性的病理状态。这种处理机制就是胆固醇逆转运，HDL是发挥这一作用的关键[39,40]。在心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）中，胆固醇逆转运包括三个步骤：胆固醇从动脉壁中单核衍生的巨噬细胞中外流，在血浆中酯化并与脂质转移蛋白相互作用，通过受体HDL-CE被肝选择性摄取（图1-2）胆固醇外流至少存在4种机制：

- 一种机制是apoA-I介导的膜脂微溶解作用，通过apoA-I 与ATP结合盒转运子A1 （ATP-binding cassette A1，ABC A1））相互作用，触发单向释放胆固醇和PL，形成新生的HDL[41-43]。Tangier病就是一种ABCA1突变的严重表现，血浆HDL-C水平接近零，细胞转移胆固醇至受损无脂质apos[44,45]。
- 三磷酸腺苷结合盒亚家族G1/G4（ABC G1/G4）介导的外流至HDL_2和HDL_3，但不外流至无脂质的apoA-I[46-48]，外流随着HDL-PL的含量而增加。ABC G1在巨噬细胞上高表达[46-48]并且可能介导胆固醇由巨噬泡沫细胞外流至HDL。ABC G1可能与

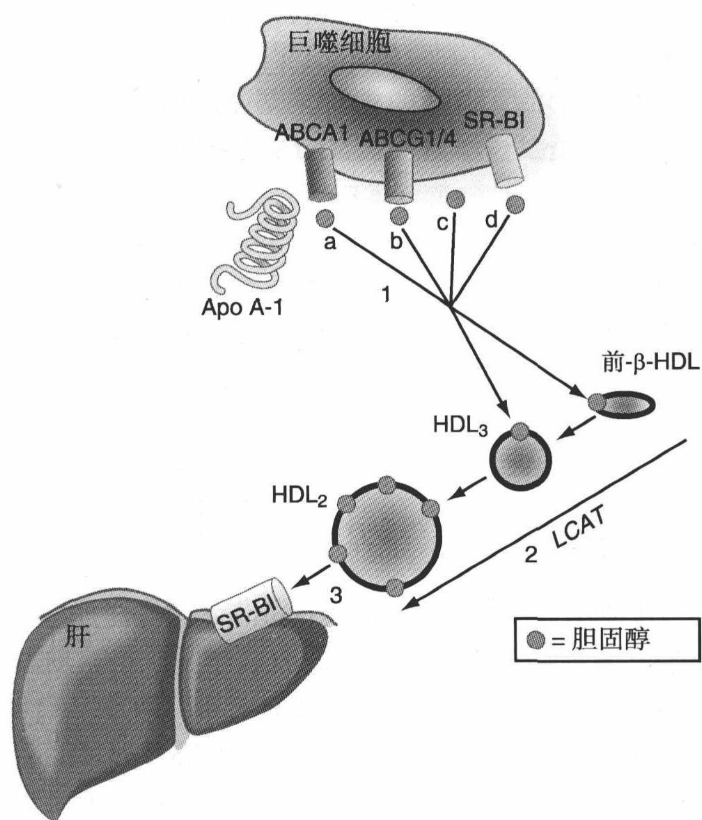


图1-2 胆固醇通过ATP结合盒转运子A1（ABCA1）、三磷酸腺苷结合盒亚家族成员I/4、自发转运和清道夫受体B类I型（SR-BI）从巨噬细胞转移到高密度脂蛋白（HDL）（*1a–d*），并通过磷脂酰胆碱：胆固醇酰基转移酶（LCAT）转化为胆固醇酯（CE）（2）。随着胆固醇进一步增加和酯化，HDL逐渐变为成熟形式，它所携带的脂质通过肝清道夫受体-BI移除（3）。

高HDL-C和低CVD风险相关。

- 第三种机制是胆固醇自发地从细胞膜进入周围水相中，并与HDL结合。这一过程由胆固醇浓度梯度驱动，从高浓度（供体）到低浓度（受体）。具有高胆固醇亲和性的高水平受体——鞘磷脂（sphingomyelin）可以增加外流[49–51]。
- 肝清道夫受体B类I型（Scavenger receptor class B type I，SR-BI），能选择性去除HDL-CE、HDL-TG和HDL-PL[52]，同时介导胆固醇外流至HDL，这一过程与受体-PL浓度呈剂量依赖性关系；受体-PL通过清道夫受体-BI聚集/消除、升高/降低外流；外流通过增加磷酸卵磷脂（phosphatidylcholine）[53]，以及有更多胆固醇亲和性PLs的受体——磷酸卵磷脂（如鞘磷脂）而增加[54–57]。

卵磷脂：胆固醇酰基转移酶

在胆固醇转移至HDL的前体后，脂蛋白颗粒经过了一系列的重塑，包括脂质转移至蛋白以及胆固醇酯化。尽管在20世纪30年代Sperry明确了一种血浆胆固醇酯化活性（plasma cholesterol-esterifying activity）[58]，约30年后由于对于酯化缺陷的家族性研究，发现血浆胆固醇浓度和CVD的相关性，才重新将注意力放在这一过程上。胆固醇酰基转移酶（LCAT）催化转移磷酸卵磷脂的脂肪酰基链至胆固醇，促使Glomset推测HDL是胆固醇逆转运的载体，将胆固醇从周围组织转运至肝进行处理或再循环[59,60]。LCAT将胆固醇酯化，使其容易在细胞膜和脂蛋白之间转运，并且它将盘型的HDL转化成为含有CEs的球形HDL，因此对RCT至关重要。正如预期，家族性LCAT缺陷的患者血浆胆固醇酯水平极低，并且脂蛋白谱也发生改变。LCAT缺陷的重要影响是角膜混浊。在较轻的患者中形成鱼眼病，其角膜混浊发生在生命后期并且HDL-CE水平降低不显著。在离体研究中，表达LCAT缺陷和鱼眼病的变异体，显示LCAT的分泌和特异性活性在前者中更严重[61]。然而令人惊讶的是，LCAT缺陷与CVD的相关性并未明确，也许由于患者数量少，这与老鼠动脉粥样硬化模型中过表达LCAT的结果存在矛盾[62–66]。

脂质转移蛋白

人血浆含有两种蛋白——胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）和PL转移蛋白（PL transfer protein，PLTP），可将脂质在不同脂蛋白间转运。在脂蛋白中，主要供体—受体PL转移蛋白靶标是HDLs，PL转移蛋白将HDL重塑为大小不同的颗粒，并同时将HDL上不含脂质的apoA-I分离[67]。对小鼠过表达PLTP的研究提示，PL转移蛋白由于降低血浆HDL水平，因此具有致动脉粥样硬化作用[68]。事实上，某些在小鼠中所做的研究显示系统表达PL转移蛋白与动脉粥样硬化病变的发展呈正相关[69]。此外，巨噬细胞 PL转移蛋白对于血浆PL转移蛋白活性至关重要，它的缺陷将减慢以西方饮食饲喂的LDL受体敲除小鼠的病变进展[70,71]。然而，在LDL受体敲除的小鼠中做的相似研究提示，巨噬细胞衍生的PL转移蛋白具有动脉粥样硬化保护作用[72]。这些发现以及缺乏PL转移蛋白的自然突变体及其人类相关疾病，使得PL转移蛋白的生理意义难以确定。

与之相反，CETP的重要性很明确，对人类胆固醇酯酰转移蛋白缺陷的研究，以及在小鼠中插入胆固醇酯酰转移蛋白基因的研究均显示其在脂质代谢中



的重要作用。当前的证据，尤其在HTG患者中，显示胆固醇酯酰转移蛋白作为脂蛋白重塑的整合体，连接富含TG脂蛋白以及HDL和LDL（图1-3）。PLTP主要转移PLs，而CETP转移某些PLs，但主要活性是在脂蛋白间交换中性脂质CE和TG。在血脂正常的个体中，CETP交换小量的HDL-CE和VLDL-TG，从而使HDL的TG含量轻度升高；对VLDL的影响很小。高甘油三酯血症（HTG）显著改变CETP对脂蛋白谱、结构和代谢的影响。在HTG中，高VLDL水平导致大量的TG与少量的HDL和LDL-CE交换，使得HDL和LDL富含TG[73]。冷冻电子显微技术显示，LDLs富含TG将使其形状由椭圆形变为圆形[74,75]，减少它与成纤维细胞LDL受体的结合，降低它的稳定性[76]。

载脂蛋白A-I在高密度脂蛋白稳定性及代谢中的特殊作用

很久以前就观察到HDL较其他血浆脂蛋白更不稳定。Nichols[77]的早期研究显示，促溶剂氯化胍能引起HDL释放apoA-I，而非apoA-II和TG。近期，Mehta以及同事[78]和Gursky[79]的研究显示，新生HDL的apoA-I存在动态过程，当出现使其释放的机制时，apoA-I 的大部分转移至水相，同时将剩余的apoA-II融合为更大的颗粒。这种融合产物高度稳定，用氯化胍刺激不能释放剩余的apoA-I[80]。这些研究进一步显示大的HDLs，包括HDL2和较小的HDLs更稳定，apoA-I 和apoA-II 对大的HDLs具有同样的亲脂作用。洗涤剂[81]、LCAT[82]、CETP[83]，尤其是PLTP[76]和来源于链球菌的血清混浊因子[84,85]也可以催化HDL上的apoA-I分离。这一作用在细胞胆固醇通过ABCA1外流时尤为重要，该过程中需要无脂质的apoA-I，并且在胆固醇逆向转运的最终步骤，摄取HDL脂质（参见后文讨论）。因此，HDL不稳定性以及理化干扰与血浆和细胞活性改变体内HDL组分相关。

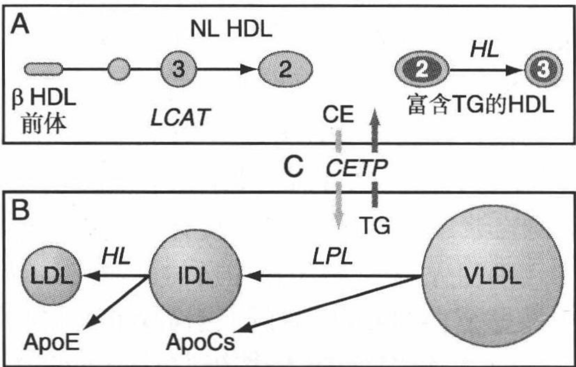


图1-3 胆固醇酯酰基转移酶（CETP）和肝酯酶（HL）活化导致小的、富含甘油三酯（TG）的高密度脂蛋白（HDL）形成。*A*. 在血脂正常的条件下，HDL通过多个磷脂（PL）循环和胆固醇外流形成，这一过程通过ATP结合盒转运子A1或三磷酸腺苷结合盒亚家族成员I 和磷脂酰胆碱：胆固醇酰基转移酶（LCAT）介导的酯化形成，包括HDL2和HDL3；*B*. 低密度脂蛋白（LDL）通过脂蛋白脂酶（LPL）和肝酯酶（HL）脂解极低密度脂蛋白（VLDL）和中间密度脂蛋白（IDL）形成，这一过程中载脂蛋白C和E转移至HDL。*C*. 高甘油三酯血症（HTG）时，胆固醇酯酰转移蛋白介导的 TGs从VLDLs转移至HDLs，使富含TG的HDLs水解为小的富含TG的HDLs。

代谢综合征

代谢综合征（Metabolic syndrome，MetS）是一种脂质异常状态，与多种危险因素相关。根据美国国家胆固醇教育计划成人治疗委员会Ⅲ（NCEP ATP Ⅲ）报告[86]，如果符合下述5种条件中的3种即可诊断为代谢综合征。这些条件为高甘油三酯血症、低血浆HDL-C、高血压、高血糖和腰围增加。许多MetS患者最终发展为2型糖尿病，它们具有很多共同特征，包括肥胖相关性。有越来越多的观点认为MetS和糖尿病更应视为一种脂质代谢调节异常和糖代谢受损的状态[87,88]。对糖尿病和（或）MetS的临床和基础研究应从以糖为中心逐渐变为以脂质为中心（表1-2）。这样可以缩小探索代谢异常的范围，参见表1-2。对此了解很重要，表1-2所示的单一异常并不致动脉粥样硬化，但多种异常聚集在一起产生致动脉粥样硬化的作用，当前的治疗不足。

表 1-2 代谢综合征的特征

高血浆 NEFA	胰岛素抵抗
高甘油三酯血症*	高胰岛素血症
明显餐后脂血症	高血糖*
低HDL	梨型-苹果型体型*†
无HDL2	低脂蛋白酯酶
致密小LDL	高肝酯酶
CET活性升高	高血压*

*参照国家胆固醇教育计划成人治疗委员会Ⅲ的代谢综合征定义[86]。

†腰围增大。

CET，胆固醇酯转移；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；NEFA，非酯化脂肪酸。



因此，应寻找对其潜在病因的治疗，纠正MetS的全部异常。某些异常的聚集出现，如HTG和低HDL-C，很早以前就被关注[73]，并且是吉非贝奇治疗的主要关注点。吉非贝奇是一种通过增加HDL-C水平而降TG的药物，且是一种可能由胆固醇酯酰转移蛋白介导的非直接作用[89]。例如CVD在日裔美国男性中随着HDL水平的增加而增加，由于CETP变异不易于交换HDL-CE和VLDL-TG所致[90]，进一步强调治疗所有异常，而不是某一组分的重要性。

两种生活方式改变——乙醇摄入和运动普遍认为具有心脏保护作用。常规摄入中等量的乙醇可以减少CVD的死亡率[91]，可能由于增加HDL-C和HDL-PL所介导[92]，尽管已知乙醇诱导乳糜微粒脂解，从而抑制导致餐后血脂升高。运动具有广泛的作用，可以影响MetS的多种异常，包括通过降低体重、减小腰围。有氧训练能减少血浆TG和餐后血脂，并升高血浆HDL-C，尤其是具有更多心脏保护作用的组分HDL_2[93]。因此，明确HDL-C水平升高的机制可能对抗动脉粥样硬化作用更有意义。这一观点被小鼠中所做的研究所证实，增加清道夫受体-BI表达，降低血浆HDL-C水平但增加胆固醇逆向转运。肝SR-BI过表达能降低血浆HDL-C[94–96]，增加HDL-CE清除[95–97]，并增加胆汁胆固醇及其转运至胆汁[94,97,98]。敲除或减弱肝SR-BI表达的小鼠表现出血浆HDL-C水平升高，选择性HDL-CE清除降低[99]。

代谢综合征的人类测量决定因素

表1-2所示的大多数的MetS异常被证实具有遗传组分，潜在的一种或多种致动脉粥样硬化基因已有报道。另一方面，可以根据多个分析（见表1-2）使MetS代谢综合征具有多基因起源的假说。在这里陈述的第三个观点是一个或数个主导基因可以控制NEFA代谢从而引起MetS的表型。AT中NEFA代谢调节紊乱，包括系统性高NEFA血症，可以解释其他异常的发生。血循环中的非酯化脂肪酸可以快速的进出细胞，血浆高NEFA血症可被诊断为系统性高NEFA血症，机体所有组织都将面临NEFA负荷过重。

- 在肝中，高NEFA血症产生TG过表达所需的底物，并且VLDL高分泌也可导致高甘油三酯血症。
- VLDL的增加使得TG通过CETP与LDL-CE和HDL-CE交换。因此通过降低LDL和HDL中的CE含量降低LDL胆固醇和HDL胆固醇，并形成富含TG的LDL和HDL[73]。
- 富含TG的LDL和HDL是肝酯酶的底物，它可以通过脂解作用清除某些TG，剩余致密小LDL和更小更少的具有动脉粥样硬化保护作用的HDL_3；LDL和HDL仍然富含TG。
- 由于VLDL-TG竞争性抑制乳糜微粒水解，以及NEFAs是脂蛋白脂酶活性的抑制剂，因此餐后高脂血症在代谢综合征中更明显[100]。
- 在骨骼肌中，高脂血症具有脂毒性并且它的存在与肌细胞中TG升高和糖代谢降低相关，触发胰岛素分泌导致高胰岛素血症[101,102]。

根据这种模型，应针对MetS整个危险因素簇进行干预，可能改善脂肪酸在脂肪组织中的储存。与MetS相关的梨型到苹果型身材表明腰围增加，成为其潜在病因和治疗的一条线索。

尽管肥胖与糖尿病、胰岛素抵抗和CVD相关，但这一效应并不特异[103–108]。早期研究显示，上身肥胖（躯干型、中心型、腹型或内脏型）的患者较下身肥胖（大腿及臀部或非中心型）的患者糖尿病和CVD的危险性更高[109–111]。腰臀比与高胰岛素血症、糖耐量受损、2型糖尿病、HTG和CVD相关[117–122]。在非糖尿病的中年男性中，与腹膜内脂肪堆积相比，腹部皮下脂肪堆积是更好的胰岛素敏感性的预测因子；躯干皮褶厚度也较腹膜内、腹膜后、周围皮下脂肪堆积更好地预测胰岛素抵抗[123]。更重要的是，机体后部皮下脂肪量较前部更好地预测胰岛素敏感性[125]。尽管某些证据显示中心脂肪含量是MetS的潜在病因，但其他证据表明能量代谢的调节紊乱伴随脂肪聚集部位的非中心脂肪萎缩，尤其是大腿–臀部，与MetS相关（参见表1-2）[126–128]。噻唑烷二酮类作用于过氧化物酶体增殖子激活受体，尽管增加体重，但通过聚集部位特异性作用影响全身胰岛素敏感性[129–132]。

高密度脂蛋白治疗

尽管当前胆固醇逆向转运（RCT）模型已经较Glomset[60]初提出时明显细化，仍有新的参与RCT的转运子和受体被确定。其中包括通过自发转运或依赖PLs的ABCG1的胆固醇外流。PLs是所有脂蛋白中的亲胆固醇组分，包括HDL，增加HDL-PC可以增加胆固醇外流，可能可以作为一种治疗方向。

- 重组HDLs具有高度亲胆固醇性[133–136]，并且优于胆固醇酰基转移酶底物[137–139]。
- 重组HDL注入健康男性个体中增加血浆PL及组织胆固醇外流至小的β-HDL前体并在其中被酯化[140]。



- 小的β-HDLs前体穿过内皮进入组织间液，收集游离的胆固醇，并将其转运回肝，并转化为胆酸[141]。
- 注射1-软脂酰-2-油酰基-磷酸卵磷酯（POPC）微乳剂和apoA-I_{Milano}，重组HDL–A-I_{Milano}可以使病变消退[142]。
- 磷脂 HDL较新生的HDL具有更大的亲胆固醇作用，是一种更好的胆固醇外流受体[53]。
- 血清混浊因子的催化作用具有某种治疗希望；血清混浊因子将100 000个 HDL颗粒的CE转运至一个单一的含有apoE的颗粒，形成PL富含的新生HDL[85]。肝通过LDL受体清除含有apoE颗粒能够显著增加胆固醇逆向转运，成为巨噬细胞胆固醇外流的潜在受体，可能开始新的RCT循环。

因此，发现新的方法增加血浆PL，尤其是HDL-PL，是一种具有前景的途径及一种挑战，可能成为他汀类降脂药物的一种补充。

致谢

Henry J. Pownall获得国家医学研究所的基金支持（HL-30914 和 HL-56865）。

（任景怡　陈　红　译）

参考文献

1. Macheboeuf M: Recherches sur les lipides, les stérols et les protéides du sérum et du plasma sanguinis: I. Entrainement des phospholipids, des sterols et des sterides par les diverses fractions au cours du fractionnement des proteides du serum. *Bull Soc Chim Biol* 1930;223:1–99.
2. Swift LL, Kakkad B, Boone C, et al: Microsomal triglyceride transfer protein expression in adipocytes: a new component in fat metabolism. *FEBS Lett* 2005;579:3183–3189.
3. Schoenborn V, Heid IM, Vollmert C, et al: The ATGL gene is associated with free fatty acids, triglycerides, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55(5):1270-1275.
4. Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D, et al: Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in Lepr(db/db) mice. *Nat Genet* 2000;26:474–479.
5. Saha PK, Kojima H, Martinez-Botas J, et al: Metabolic adaptations in the absence of perilipin: increased beta-oxidation and decreased hepatic glucose production associated with peripheral insulin resistance but normal glucose tolerance in perilipin-null mice. *J Biol Chem* 2004;279:35150–35158.
6. Castro-Chavez F, Yechoor VK, Saha PK, et al: Coordinated upregulation of oxidative pathways and downregulation of lipid biosynthesis underlie obesity resistance in perilipin knockout mice: a microarray gene expression profile. *Diabetes* 2003;52: 2666–2674.
7. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, et al: Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 2004;306:1383–1386.
8. Yamaguchi T, Omatsu N, Matsushita S, Osumi T. CGI-58 interacts with perilipin and is localized to lipid droplets. Possible involvement of CGI-58 mislocalization in Chanarin-Dorfman syndrome. *J Biol Chem* 2004;279:30490–30497.
9. Subramanian V, Rothenberg A, Gomez C, et al: Perilipin A mediates the reversible binding of CGI-58 to lipid droplets in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 2004;279:42062–46071.
10. Fielding CJ, Shore VG, Fielding PE: A protein cofactor of lecithin:cholesterol acyltransferase. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;46:1493–1498.
11. Soutar AK, Garner CW, Baker HN, et al: Effect of the human plasma apolipoproteins and phosphatidylcholine acyl donor on the activity of lecithin:cholesterol acyltransferase. *Biochemistry* 1975;4:3057–3064.
12. Havel RJ, Shore VG, Shore B, Bier DM: Role of specific glycopeptides of human serum lipoproteins in the activation of lipoprotein lipase. *Circ Res* 1970;27:595–600.
13. LaRosa JC, Levy RI, Herbert P, et al: A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. *Biochem Biophys Res Commun* 1970;41:57–62.
14. Utermann G, Jaeschke M, Menzel J: Familial hyperlipoproteinemia type III: deficiency of a specific apolipoprotein (apo E-III) in the very-low-density lipoproteins. *FEBS Lett* 1975;56:352–355.
15. Rall SC Jr, Weisgraber KH, Innerarity TL, Mahley RW: Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:4696–4700.
16. Sherrill BC, Innerarity TL, Mahley RW: Rapid hepatic clearance of the canine lipoproteins containing only the E apoprotein by a high affinity receptor. Identity with the chylomicron remnant transport process. *J Biol Chem* 1980;255:1804–1807.
17. Ito Y, Azrolan N, O'Connell A, et al: Hypertriglyceridemia as a result of human apo CIII gene expression in transgenic mice. *Science* 1990;249:790–793.
18. Aalto-Setala K, Fisher EA, Chen X, et al: Mechanism of hypertriglyceridemia in human apolipoprotein (apo) CIII transgenic mice. Diminished very low-density lipoprotein fractional catabolic rate associated with increased apo CIII and reduced apo E on the particles. *J Clin Invest* 1992;90:1889–1900.
19. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek, et al: An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science* 2001;294:169–173.
20. Powell LM, Wallis SC, Pease RJ, et al: A novel form of tissue-specific RNA processing produces apolipoprotein-B48 in intestine. *Cell* 1987;50:831–840.
21. Chen S-H, Habib G, Yang C-Y, et al: Apolipoprotein B-48 is the product of a messenger RNA with an organ-specific in-frame stop codon. *Science* 1987;238:363–366.
22. McCormick SP, Ng JK, Taylor S, et al: Mutagenesis of the human apolipoprotein B gene in a yeast artificial chromosome reveals the site of attachment for apolipoprotein(a). *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10147–10151.
23. Rustaeus S, Lindberg K, Stillmark P, et al: Assembly of very low-density lipoprotein: a two-step process of apolipoprotein B core lipidation. *J Nutr* 1999;129(2S Suppl):463S–466S.
24. Dixon JL, Furukawa S, Ginsberg HN: Oleate stimulates secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins from Hep G2 cells by inhibiting early intracellular degradation of apolipoprotein B. *J Biol Chem* 1991;266:5080–5086.
25. Liang S, Wu X, Fisher EA, Ginsberg HN: The amino-terminal domain of apolipoprotein B does not undergo retrograde translocation from the endoplasmic reticulum to the cytosol. Proteasomal degradation of nascent apolipoprotein B begins at the carboxyl terminus of the protein, while apolipoprotein B is still in its original translocon. *J Biol Chem* 2000;275:32003–32010.
26. Zhou M, Fisher EA, Ginsberg HN: Regulated Co-translational ubiquitination of apolipoprotein B100. A new paradigm for proteasomal degradation of a secretory protein. *J Biol Chem* 1998;273:24649–24653.
27. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al: Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992;258:999–1001.
28. Hahn PF: Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science* 1943;98:19–20.
29. Korn ED: Properties of clearing factor obtained from rat heart acetone powder. *Science* 1954;120:399–400.
30. Havel RJ, Shore VG, Shore B, Bier DM: Role of specific glycopeptides of human serum lipoproteins in the activation of lipoprotein lipase. *Circ Res* 1970;27:595–600.
31. LaRosa JC, Levy RI, Herbert P, et al: A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. *Biochem Biophys Res Commun* 1970;41:57–62.



32. Fojo SS, Brewer HB: Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *J Intern Med* 1992;231:669–677.
33. Patsch J: Influence of lipolysis on chylomicron clearance and HDL cholesterol levels. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl H):H2–H6.
34. Fielding CJ, Fielding PE: Cellular cholesterol efflux. *Biochim Biophys Acta* 2001;1533:175–189.
35. Thrift RN, Forte TM, Cahoon BE, Shore VG: Characterization of lipoproteins produced by the human liver cell line, Hep G2, under defined conditions. *J Lipid Res* 1986;27:236–250.
36. Chisholm JW, Burleson ER, Shelness GS, Parks JS:ApoA-I secretion from HepG2 cells: evidence for the secretion of both lipid-poor apoA-I and intracellularly assembled nascent HDL. *J Lipid Res* 2002;43:36–44.
37. Hamilton RL, Moorehouse A, Havel RJ: Isolation and properties of nascent lipoproteins from highly purified rat hepatocytic Golgi fractions. *J Lipid Res* 1991;32:529–543.
38. Tall AR, Small DM: Plasma high-density lipoproteins. *N Engl J Med* 1978;299:1232—1236.
39. Patsch JR, Gotto AM Jr, Olivercrona T, Eisenberg S: Formation of high-density lipoprotein2-like particles during lipolysis of very low-density lipoproteins in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4519–4523.
40. Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, et al: Importance of different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:712–719.
41. Hara H, Yokoyama S: Interaction of free apolipoproteins with macrophages. Formation of high-density lipoprotein-like lipoproteins and reduction of cellular cholesterol. *J Biol Chem* 1991;266:3080–3086.
42. Gillotte KL, Davidson WS, Lund-Katz S, et al: Removal of cellular cholesterol by pre-beta-HDL involves plasma membrane microsolubilization. *J Lipid Res* 1998;39:1918–1928.
43. Gillotte KL, Zaiou M, Lund-Katz S, et al: Apolipoprotein-mediated plasma membrane microsolubilization. Role of lipid affinity and membrane penetration in the efflux of cellular cholesterol and phospholipid. *J Biol Chem* 1999;274:2021–2028.
44. Okuhira K, Tsujita M, Yamauchi Y, et al: Potential involvement of dissociated apoA-I in the ABCA1-dependent cellular lipid release by HDL. *J Lipid Res* 2004;45:645–652.
45. Francis GA, Knopp RH, Oram JF: Defective removal of cellular cholesterol and phospholipids by apolipoprotein A-I in Tangier Disease. *J Clin Invest* 1995;96:78–87.
46. Engel T, Lorkowski S, Lueken A, et al: The human ABCG4 gene is regulated by oxysterols and retinoids in monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:483–488.
47. Wang N, Lan D, Chen W, et al: ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:9774–9779.
48. Nakamura K, Kennedy MA, Baldan A, et al: Expression and regulation of multiple murine ATP-binding cassette transporter G1 mRNAs/isoforms that stimulate cellular cholesterol efflux to high-density lipoprotein. *J Biol Chem* 2004;279:45980–45989.
49. Phillips MC, Johnson WJ, Rothblat GH: Mechanisms and consequences of cellular cholesterol exchange and transfer. *Biochim Biophys Acta* 1987;906:223–276.
50. Phillips MC, Gillotte KL, Haynes MP, et al: Mechanisms of high-density lipoprotein-mediated efflux of cholesterol from cell plasma membranes. *Atherosclerosis* 1998;137(Suppl):S13–S17.
51. Lund-Katz S, Laboda HM, McLean LR, Phillips MC: Influence of molecular packing and phospholipid type on rates of cholesterol exchange. *Biochemistry* 1988;27:3416–3423.
52. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, et al: Identification of scavenger receptor SR-BI as a high-density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518–520.
53. Pownall HJ: Detergent-mediated phospholipidation of plasma lipoproteins increases HDL cholesterophilicity and cholesterol efflux via SR-BI. *Biochemistry* 2006;45:11514–11522.
54. Jian B, de la Llera-Moya M, Royer L, et al: Modification of the cholesterol efflux properties of human serum by enrichment with phospholipid. *J Lipid Res* 1997;38:734–744.
55. Niu SL, Litman BJ: Determination of membrane cholesterol partition coefficient using a lipid vesicle-cyclodextrin binary system: effect of phospholipid acyl chain unsaturation and headgroup composition. *Biophys J* 2002;83:3408–3415.
56. Pownall HJ: Detergent-mediated phospholipidation of plasma lipoproteins increases HDL cholesterophilicity and cholesterol efflux via SR-BI. *Biochemistry* 2006;45:11514–11522.
57. Yancey PG, de la Llera-Moya M, Swarnakar S, et al: High-density lipoprotein phospholipid composition is a major determinant of the bi-directional flux and net movement of cellular free cholesterol mediated by scavenger receptor BI. *J Biol Chem* 2000;275:36596–36604.
58. Sperry WM: *J Biol Chem* 1935;111:467–478.
59. Glomset JA, Parker F, Tjaden M, Williams RH: The esterification in vitro of free cholesterol in human and rat plasma. *Biochim Biophys Acta* 1962;58:398–406.
60. Glomset JA: The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968;9:155–167.
61. Qu SJ, Fan HZ, Blanco-Vaca F, Pownall HJ: In vitro expression of natural mutants of human lecithin:cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res* 1995;36:967–974.
62. Mehlum A, Gjernes E, Solberg LA, et al: Overexpression of human lecithin:cholesterol acyltransferase in mice offers no protection against diet-induced atherosclerosis. *APMIS* 2000;108: 336–342.
63. Mehlum A, Muri M, Hagve TA, et al: Mice overexpressing human lecithin: cholesterol acyltransferase are not protected against diet-induced atherosclerosis. *APMIS* 1997;105:861–868.
64. Berard AM, Foger B, Remaley A, et al: High plasma HDL concentrations associated with enhanced atherosclerosis in transgenic mice overexpressing lecithin-cholesteryl acyltransferase. *Nat Med* 1997;3:744–749.
65. Lambert G, Sakai N, Vaisman BL, et al: Analysis of glomerulosclerosis and atherosclerosis in lecithin:cholesterol acyltransferase-deficient mice. *J Biol Chem* 2001;276:15090–15098.
66. Furbee JW Jr, Sawyer JK, Parks JS: Lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency increases atherosclerosis in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein E knockout mice. *J Biol Chem* 2002;277:3511–3519.
67. Rao R, Albers JJ, Wolfbauer G, Pownall HJ: Molecular and macromolecular specificity of human plasma phospholipid transfer protein. *Biochemistry* 1997;36:3645–3653.
68. Ehnholm S, van Dijk KW, van't Hof B, et al: Adenovirus mediated overexpression of human phospholipid transfer protein alters plasma HDL levels in mice. *J Lipid Res* 1998;39:1248–1253.
69. Yang XP, Yan D, Qiao C, et al: Increased atherosclerotic lesions in apoE mice with plasma phospholipid transfer protein overexpression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 1601–1607.
70. Vikstedt R, Ye D, Metso J, et al: Macrophage phospholipid transfer protein contributes significantly to total plasma phospholipid transfer activity and its deficiency leads to diminished atherosclerotic lesion development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:578—586.
71. Liu R, Hojjati MR, Devlin CM, et al. Macrophage phospholipid transfer protein deficiency and ApoE secretion: impact on mouse plasma cholesterol levels and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:190–196.
72. Valenta DT, Ogier N, Bradshaw G, et al: Atheroprotective potential of macrophage-derived phospholipid transfer protein in low-density lipoprotein receptor-deficient mice is overcome by apolipoprotein AI overexpression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1572–1578.
73. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, et al: Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999;143:285–297.
74. Orlova EV, Sherman MB, Chiu W, et al: Three-dimensional structure of low-density lipoproteins by electron cryomicroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8420–8425.
75. Sherman MB, Orlova EV, Decker GL, et al: Structure of triglyceride-rich human low-density lipoproteins according to cryoelectron microscopy. *Biochemistry* 2003;42:14988–14993.
76. Settasatian N, Duong M, Curtiss LK, et al: The mechanism of the remodeling of high-density lipoproteins by phospholipid transfer protein. *J Biol Chem* 2001;276:26898–26905.
77. Nichols AV, Gong EL, Blanche PJ, et al: Effects of guanidine hydrochloride on human plasma high-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1976;446:226–239.
78. Mehta R, Gantz DL, Gursky O: Human plasma high-density lipoproteins are stabilized by kinetic factors. *J Mol Biol* 2003;328: 183–192.
79. Gursky O: Apolipoprotein structure and dynamics. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:287–294.



80. Pownall HJ, Hosken BD, Gillard BK, et al: Speciation of Human Plasma High-Density Lipoprotein (HDL): HDL Stability and Apolipoprotein A-I Partitioning. *Biochemistry* 2007;46: 7449–7459.
81. Pownall HJ: Remodeling of human plasma lipoproteins by detergent perturbation. *Biochemistry* 2005;44:9714–9722.
82. Liang HQ, Rye KA, Barter PJ: Remodelling of reconstituted high-density lipoproteins by lecithin:cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res* 1996;37:1962–1970.
83. Rye KA, Hime NJ, Barter PJ: Evidence that cholesteryl ester transfer protein-mediated reductions in reconstituted high-density lipoprotein size involve particle fusion. *J Biol Chem* 1997;272:3953–3960.
84. Courtney HS, Zhang YM, Frank MW, et al: Serum opacity factor, a streptococcal virulence factor that binds to apolipoproteins A-I and A-II and disrupts high-density lipoprotein structure. *J Biol Chem* 2006;281:5515–5521.
85. Gillard BK, Courtney HS, Massey JB, Pownall HJ: Serum Opacity Factor Unmasks Human Plasma High-Density Lipoprotein Instability via Selective Delipidation and Apolipoprotein A-I Desorption. *Biochemistry* 2007. 46:13170-13178. *Epub* 2007 Oct 18.
86. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* 2005;13:322–327.
87. McGarry JD: What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 1992;258:766–770.
88. McGarry JD: Banting lecture 2001. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7–518.
89. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al: Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;260:641–651.
90. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, et al: Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 1996;97:2917–2923.
91. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al: Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997;337:1705–1714.
92. Schafer C, Parlesak A, Eckoldt J, et al: Beyond HDL cholesterol increase: phospholipid enrichment and shift from HDL_3 to HDL_2 in alcohol consumers. *J Lipid Res* 2007;48:1550–1558.
93. Patsch JR, Karlin JB, Scott LW, et al: Inverse relationship between blood levels of high-density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:1449–1453.
94. Kozarsky KF, Donahee MH, Ribotti A, et al: Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels. *Nature* 1997;387:414–417.
95. Wang N, Arai T, Ji Y, et al: Liver-specific overexpression of scavenger receptor BI decreases levels of very low-density lipoprotein ApoB, low-density lipoprotein ApoB, and high-density lipoprotein in transgenic mice. *J Biol Chem* 1998;273: 32920–32926.
96. Ueda Y, Royer L, Gong E, et al: Lower plasma levels and accelerated clearance of high-density lipoprotein (HDL) and non-HDL cholesterol in scavenger receptor class B type I transgenic mice. *J Biol Chem* 1999;274:7165–7171.
97. Ji Y, Wang N, Ramakrishnan R, et al: Hepatic scavenger receptor BI promotes rapid clearance of high-density lipoprotein free cholesterol and its transport into bile. *J Biol Chem* 1999;274:33398–33402.
98. Sehayek E, Ono JG, Shefer S, et al: Biliary cholesterol excretion: a novel mechanism that regulates dietary cholesterol absorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10194–10199.
99. Varban ML, Rinninger F, Wang N, et al: Targeted mutation reveals a central role for SR-BI in hepatic selective uptake of high-density lipoprotein cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4619–4624.
100. Saxena U, Witte LD, Goldberg IJ: Release of endothelial cell lipoprotein lipase by plasma lipoproteins and free fatty acids. *J Biol Chem* 1989;264:4349–4355.
101. Krssak M, Petersen KF, Bergeron R, et al: Intramuscular glycogen and intramyocellular lipid utilization during prolonged exercise and recovery in man: a 13C and 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:748–754.
102. Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, et al: Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999;42:113–116.
103. Wajchenberg BL: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697–738.
104. Frayn KN: Visceral fat and insulin resistance–causative or correlative? *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1):S71–S77.
105. Cases JA, Barzilai N: The regulation of body fat distribution and the modulation of insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 4):S63–S66.
106. Despres JP: Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001;33:534–541.
107. Misra A, Vikram NK: Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003;19:457–466.
108. Lebovitz HE: The relationship of obesity to the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2003;134(Suppl):18–27.
109. Garg A: Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4206–4210.
110. Vague J: La differenciation sexuelle: facteur determinant des formes: de l'obesite. *Presse Med* 1947;55:339–340.
111. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;34: 416–422.
112. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al: Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254–260.
113. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987;36:54–59.
114. Peiris AN, Struve MF, Mueller RA, et al: Glucose metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:760–767.
115. Peiris AN, Hennes MI, Evans DJ, et al: Relationship of anthropometric measurements of body fat distribution to metabolic profile in premenopausal women. *Acta Med Scand* 1988;723:179–188.
116. Rimm AA, Hartz AJ, Fischer ME: A weight shape index for assessing risk of disease in 44,820 women. *J Clin Epidemiol* 1988;41:459–465.
117. Peiris AN, Sothmann MS, Hoffmann RG, et al: Adiposity, fat distribution, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 1989;110:867–872.
118. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg. *Br Med J* 1984;289:1257–1261.
119. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, et al: The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up on the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34:1055–1058.
120. Ducimetiere P, Richard J, Cambien F: The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and the risk of coronary heart disease: the Paris Prospective Study. *Int J Obes* 1986;10:229–240.
121. Casassus P, Fontbonne A, Thibult N, et al: Upper-body fat distribution: a hyperinsulinemia-independent predictor of coronary heart disease mortality: the Paris Prospective Study. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1387–1392.
122. Donahue RP, Bloom E, Abbott RD, et al: Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987;1:821–823.
123. Abate N, Garg A, Peshock RM, et al: Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96:88–98.
124. Misra A, Garg A, Abate N, et al: Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men. *Obes Res* 1997;5:93–99.
125. Balasubramanyam A, Sekhar RV, Jahoor F, et al: Pathophysiology of dyslipidemia and increased cardiovascular risk in HIV lipodystrophy: a model of "systemic steatosis". *Curr Opin Lipidol* 2004;15:59–67.
126. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al: Metabolic basis of HIV-



lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E332–E337.

127. Okura T, Nakata Y, Yamabuki K, Tanaka K: Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:923–929.
128. Lemieux I: Energy partitioning in gluteal-femoral fat. Does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:795–797.
129. Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, et al: Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2003;52:283–290.
130. Yang X, Smith U: Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? *Diabetologia* 2007;50:1127–1139.
131. Shadid S, Jensen MD: Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. *Diabetes Care* 2003;26:3148–3152.
132. Johnson WJ, Bamberger MJ, Latta RA, et al: The bidirectional flux of cholesterol between cells and lipoproteins. Effects of phospholipid depletion of high-density lipoprotein. *J Biol Chem* 1986;261:5766–5776.
133. Johnson WJ, Bamberger MJ, Latta RA, et al: The bidirectional flux of cholesterol between cells and lipoproteins. Effects of phospholipid depletion of high-density lipoprotein. *J Biol Chem* 1986;261:5766–5776.
134. Picardo M, Massey JB, Kuhn DE, et al: Partially reassembled high-density lipoproteins. Effects on cholesterol flux, synthesis, and esterification in normal human skin fibroblasts. *Arteriosclerosis* 1986;6:434–441.
135. Davidson WS, Gillotte KL, Lund-Katz S, et al: The effect of high-density lipoprotein phospholipid acyl chain composition on the efflux of cellular free cholesterol. *J Biol Chem* 1995;270:5882–5890.
136. Matz CE, Jonas A: Micellar complexes of human apolipoprotein A-I with phosphatidylcholines and cholesterol prepared from cholate-lipid dispersions. *J Biol Chem* 1982;257:4535–4540.
137. Matz CE, Jonas A: Reaction of human lecithin cholesterol acyltransferase with synthetic micellar complexes of apolipoprotein A-I, phosphatidylcholine, and cholesterol. *J Biol Chem* 1982;257:4541–4546.
138. Pownall HJ, Van Winkle WB, Pao Q, et al: Action of lecithin: cholesterol acyltransferase on model lipoproteins. Preparation and characterization of model nascent high-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1982;713:494–503.
139. Chen CH, Albers JJ: Characterization of proteoliposomes containing apoprotein A-I: a new substrate for the measurement of lecithin:cholesterol acyltransferase activity. *Lipid Res* 1982;23:680–691.
140. Nanjee MN, Doran JE, Lerch PG, Miller NE: Acute effects of intravenous infusion of ApoA1/phosphatidylcholine discs on plasma lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:979–989.
141. Nanjee MN, Cooke CJ, Garvin R, et al: Intravenous apoA-I/lecithin discs increase pre-beta-HDL concentration in tissue fluid and stimulate reverse cholesterol transport in humans. *J Lipid Res* 2001;42:1586–1593.
142. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al: Effect of recombinant ApoA-I_{Milano} on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292–2300.

第 2 章

含载脂蛋白B脂蛋白的调节和清除

Sergio Fazio 和 MacRae F. Linton

引言

载脂蛋白B（apolipopro-teinB，apoB）在血浆脂蛋白的代谢中起着关键作用，它包含有两个异构体：ApoB-100和ApoB-48，均来源于同一个基因[1]。ApoB是肝和肠道中富含甘油三酯的脂蛋白［如极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）和乳糜微粒］合成所需的不可替代的载脂蛋白。含有4536个氨基酸的ApoB-100是肝中富含甘油三酯的VLDL合成所必需的[2]，并且ApoB-100还作为低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）受体的配体介导低密度脂蛋白胆固醇颗粒从血液中的清除。ApoB-48由ApoB-100氨基末端的2152个氨基酸组成，对乳糜微粒的形成和肠道食物脂肪的吸收至关重要[2,3]。ApoB-100血浆浓度的升高是心血管事件危险性增加的一个强预测因子[4,5]。同时，所有具有致动脉硬化作用的脂蛋白，包括LDL、中间密度脂蛋白（intermediate-density lipoprotein，IDL）、脂蛋白（a），以及VLDL和乳糜微粒中的富含甘油三酯残粒中均包含有apoB作为核心结构组分。所以，对调控富含apoB脂蛋白的生物合成和血浆清除的分子机制的研究将有助于发现预防冠心病的新的治疗靶点。

载脂蛋白B的结构

通过序列分析和计算机建模，Segrest及其同事们提出了ApoB-100的结构假设：由5个二级结构组成（NH2-βα1-β1-α2-β2-α3-COOH），其中富含兼性的β折叠结构域和富含兼性的α螺旋结构域相互交替[6]。β折叠包含有重要的与脂质不可逆结合的脂质结合区域。apoB-48只含有apoB-100的第一个β折叠。apoB βα1结构域的N末端与卵黄脂磷蛋白有同源性，而卵黄脂磷蛋白是在产卵生物物种中发现的脂质转运蛋白，包含有转运脂质所需的脂袋[7,8]。在之前的一个假设模型里，Segrest及其同事们提出了脂蛋白颗粒初始组装的脂袋机制学说，他们提出由apoB和微粒体甘油三酯转运蛋白（triglyceride transfer protein，MTP）的相互接触反应形成脂袋[9]。MTP与卵黄脂磷蛋白也具有同源性，从进化的观点来看，MTP可能是最古老的脂质结合蛋白。但是，根据apoB的前1000个氨基酸测序和计算机三维同源性重建，Richardson及其同事们，包括Segrest，不再认为MTP是脂袋形成所必需的[11]。相反，他们提出了一个U形桥接脂袋模型，apoB可以组装由MTP运送的脂质从而形成一个新的脂蛋白而不需要MTP来完成脂袋结构的形成。在这一模型中，U形桥转角处带电的四个连续氨基酸基团（717-720）之间的盐桥，以及C末端的四个互补氨基酸基团（997-1000）在邻近的位置固定桥接，从而在脂袋内形成脂质双层结构[11]。



载脂蛋白B基因调控和编码

人类aPOB基因位于2号染色体上，包含有29个外显子和28个内含子。其中有两个较大的外显子，26和29。外显子26编码ApoB-100中的氨基酸1379-3903，即55%以上的氨基酸[1,12]。ApoB基因5kb上游和1.5kb下游的调控区域介导肝ApoB的特异表达。相反，在人ApoB-100转基因小鼠的研究[13]中发现，位于ApoB B基因的62-56kb上游的远端增强子介导其肠道的表达[14]。接下来的研究确定了该肠道增强子定位于apoB基因56kb上游的一段315个核苷酸区域内[15]。已发现了一些ApoB基因转录中的关键因子，包括C/EBP、肝核因子-3（hepatic nuclear factor-3，HNF-3）、肝核因子HNF-4以及其他一些与肠道增强子和近端启动子结合的核受体[16]。新近研究表明，高分子量脂连素可以通过肝核因子HNF-4α下调apoB的表达[17]，而饮食诱导产生的甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶则上调apoB mRNA和VLDL的生成[18]。然而，很少有证据显示饮食因素可以快速调控apoB基因的表达。目前的证据支持apoB基因的表达十分关键，并且VLDL分泌的调控主要由apoB共翻译和后翻译的降解所介导。apoB基因表达目前仍是治疗的一个热门靶点，目前正在开发apoB的反义mRNA来降低LDL胆固醇[19]。

ApoB-48 mRNA的编辑

ApoB-48在肠道中的合成是通过一个特异的mRNA编辑机制来完成的，即将2153位编码子（CAA，特异性谷氨酰胺）转移至未成熟终止子（UAA）中[20,21]。这种高度特异性的后翻译胞苷脱氨基化需从ApoB转录中的14 000以上的核苷酸里识别出一个核苷酸（位于ApoB cDNA的6666位点）出来。这种apoB mRNA的C至U的编辑由一个大的多蛋白复合体来完成，这种复合体包含了多种成分，包括两个必需的核心组分，催化脱氨基酶、apoB mRNA编辑酶（apobec）-1［apoB mRNA editing enzyme（apodec）-1，apobec］，以及一个活性因子apobec-1的互补因子[22]。人类apoB mRNA编辑复合体的催化效应成分APOBEC-1在肠道中高度表达但不表达于肝，所以肠道中产生的apoB均为apoB-48，而肝产生ApoB-100。相反，一些哺乳动物如小鼠和大鼠的肝可以表达APOBEC-1，故其肝有ApoB-48的生成。靶基因敲除小鼠apobec-1可以消除apoB mRNA的C至U编辑，但小鼠可以耐受[23,24]。相反，与apoB RNA和apobec-1结合的apobec-1互补因子的靶基因敲除可以导致特异性apoB mRNA的转录后编辑，小鼠在胚胎3.5天时即可死亡[25]。肝细胞内该基因的敲除可促进细胞凋亡，提示apobec-1互补因子可能在细胞存活中起关键作用，而与apobec-1的表达无关。该编辑复合体包含有多种其他成分，如抑制性组分CUG结合蛋白-2、富含甘氨酸-精氨酸-酪氨酸的RNA结合蛋白，以及异质性核糖核酸蛋白-C1。最近的研究表明，多种编辑组分的协调表达可能决定了apoB mRNA编辑的强度和特异性[26]。

apoB mRNA的编辑只出现在哺乳动物和有袋动物中而鸟类中没有，故其是一种相对较晚的进化适应[22]。在小鼠中进行的基因打靶技术研究试图找出ApoB编辑的生理机制。ApoB-48缺乏ApoB-100中与LDL受体（LDL receptor，LDLR）结合所需的一些氨基酸。因此乳糜微粒及其残粒必须依赖ApoE来进行受体［LDLR或LDLR相关蛋白（LDLR-related protein，LRP）］介导的血浆清除。有假设提出ApoB-48可能介导乳糜微粒的合成与分泌。为研究这两种apoB异构体的生理机制，一些研究建立了只表达ApoB-100或只表达ApoB-48的模型小鼠[27]。研究表明两种apoB异构体的长度确实可以影响脂蛋白的大小，在apoE缺失情况下，ApoB-100小鼠中VLDL颗粒的体积比ApoB-48小鼠大很多。但是，ApoB-100小鼠可以合成和分泌含ApoB-100的乳糜微粒，表明饮食脂蛋白完全可以在肠道中组装和分泌[27]。并且，只含ApoB-48或只含ApoB-100的脂蛋白的产生并不独立影响动脉粥样硬化的发展[28]。因此，肠道中ApoB编辑的生理机制和潜在的进化优势仍未阐明。有趣的是，APOBEC3家族的两个成员，APOBEC3G和APOBEC3F，有强大的抗病毒感染因子-缺陷（Deltavif）人类免疫缺陷病毒1（human immunodeficiency virus-1，HIV-1）的活性，而APOBEC3B和APOBEC3C则有强的抗猴免疫缺陷病毒（simian immunodeficiency virus，SIV）的活性而对HIV-1无效。因此不同的APOBEC3家族成员共同作用来对特异的慢病毒进行调控[29]。

ApoB基因突变导致单基因高胆固醇血症和低胆固醇血症

既然ApoB-100是LDLR从血中清除LDL胆固醇的



配体，ApoB-100的突变型可能会引起LDLR的结合缺陷，使LDL胆固醇清除延缓从而导致高胆固醇血症。Vega和Grundy进行的一些代谢研究显示，一些高胆固醇血症而LDLR功能正常的个体存在有LDL胆固醇清除的减慢[30]。后续的体外研究表明这些个体中分离出来的LDL与纤维母细胞上LDLR的结合存在缺陷[31]，apoB基因的错义突变，即编码ApoB-100的3500位氨基酸由谷氨酸变为精氨酸，是结合缺陷的原因之一[32]。家族性ApoB-100缺陷（familial defective apoB-100，FDB）是一种常染色体显性遗传病，特点是ApoB基因突变致LDLR结合缺陷所引起的LDL胆固醇水平的升高[33]。Arg3500Gln突变是最常见的导致家族性ApoB-100缺陷的ApoB基因突变，但也有一些较少见突变的报道。估计在欧洲Arg3500Gln突变6500年前就已出现[34]，中欧国家中家族性ApoB-100缺陷的发生率大约为1/1000。家族性ApoB-100缺陷患者的表型包括血浆LDL胆固醇水平升高，肌腱黄色瘤和冠心病风险性增加，这与LDLR基因突变所致的杂合子家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）的表型相似[35]。杂合子家族性ApoB-100缺陷个体的平均LDL胆固醇水平大约为100mg/dl，高于同年龄对照组但低于杂合子家族性高胆固醇血症个体[33]。与家族性高胆固醇血症患者情况相反，LDLR介导的脂蛋白清除在家族性ApoB-100缺陷个体中并无缺陷。含apoE脂蛋白为LDL前体，其由LDLR介导的清除依赖于apoE而非ApoB-100。动力学研究支持这一假说：含apoE残粒的清除增加可以导致LDL胆固醇生成减少，所以家族性ApoB-100缺陷患者的LDL胆固醇水平低于家族性高胆固醇血症患者[36]。

相反，家族性低β脂蛋白血症（familial hypobetalipoproteinemia，FHβ）是因ApoB基因突变导致LDL胆固醇水平降低的一种遗传性疾病[37]。Young及其同事们首先提出了FHβ是由于apoB基因的遗传缺陷所致，与FHβ有血缘关系的HJB受累患者血浆中发现了apoB-37片段[38,39]。绝大多数病例中，FHβ是由于无义的移码突变干扰了apoB全长分子的合成，导致片段apoB的产生[37]。ApoB-37等位基因有4个核苷酸的缺失，导致终止码过早出现[40]。HJB有两个apoB突变等位基因，其他突变等位基因产生ApoB-86片段和低水平的全长ApoB-100蛋白[41]。杂合子FHβ患者存在有一个突变的apoB等位基因，血浆apoB和LDL胆固醇水平约为正常的1/3到1/4。HJB家族的三个成员是复合杂合子，存在有等位基因突变，血浆中胆固醇水平极低（～30mg/dl）而LDL胆固醇水平不能测出[38,39]。因此，复合杂合子或纯合子FHβ患者有严重的低胆固醇血症，这与一种微粒体甘油三酯转运蛋白缺陷所致的罕见的常染色体隐性遗传病、β脂蛋白缺乏症的表型相重叠[37,42,43]。β脂蛋白缺乏症中，血浆中apoB脂蛋白缺失，受累个体出现饮食脂肪吸收障碍，棘形细胞增多性贫血，与外周神经疾患和色素性视网膜炎相关的进行性脊脑综合征[44]。脂溶性维生素吸收障碍导致的后遗症可以用脂溶性维生素进行替代治疗，尤其是大剂量的维生素E[45]。如果apoB基因突变仍然可以有ApoB-48的产生，则杂合子和纯合子FHβ的后代并不出现这种严重表型[37,43,46]。

FHβ患者的apoB片段能够参与组成脂蛋白微粒，这一发现更提示了apoB在脂蛋白组装形成中的重要性。26至29位外显子的无义或移码突变都与血浆脂蛋白中apoB片段的形成有关，而编码脂蛋白氨基末端30%的apoB基因5’端的突变则不会导致血浆中apoB片段的增多[1]。因此，FHβ患者中如果其突变导致产生的片段蛋白大小为ApoB-25和Apo-29时，其血浆中不会检测到片段apoB蛋白[37]。体外实验证实，培养的肝细胞可以分泌短片段的apoB蛋白，如ApoB-18，提示不能检测到体内apoB片段的原因是脂化障碍而不是由于短片段apoB不能分泌[1]。但是，高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）中可以检测到ApoB-31，VLDL、LDL及HDL中可以检测到ApoB-37。通常来讲，apoB片段的长度与含apoB片段的脂蛋白的密度呈负相关。同样的，体外研究也证实了apoB蛋白的长度与分泌脂蛋白的密度呈负相关[47]，这表明较长的apoB蛋白的脂质结合区域较多。

人ApoB-100转基因小鼠中apoB脂蛋白的表达

最初的人ApoB-100转基因小鼠技术采用的是cDNA/染色体小基因质粒，该转基因小鼠的血浆ApoB-100水平极低[48]。随后我们利用P1噬菌体基因载体（p158）培养的转基因小鼠可以表达高水平的ApoB-100。该噬菌体载体有80kb的插入片段，包含有整个43kb的人ApoB基因，19kb的5’端序列和17.5kb的3’端序列[13]。在含有10个以上转基因拷贝的半合子小鼠中，人apoB的血浆水平为60～80mg/dl，与正常血脂水平的人群相似。高脂饮食下，人ApoB-100转基因小鼠出现严重的高胆固醇血症，富含甘油三酯的LDL积聚，动脉粥样硬化显著增加[13]。正常小鼠肝和肠道均可表达编辑apoB的酶。有趣的是，

p158人ApoB-100转基因小鼠肝中显示有过度表达的人ApoB-100，其中70%被转录编辑成ApoB-48，但肠道中并不表达人ApoB-48[13]。随后，利用145kb和207kb包含人apoB基因的细菌人工染色体的转基因研究发现，肠道apoB基因的适量表达受远端DNA序列的调控，该调控序列包含在细菌的人工染色体内而不存在于p158[49,50]。p158与70kb的ApoB 5’端序列同时注射时可以使肠道表达人apoB转基因，而与apoB 3’端序列同时注射则不产生此效应。这些研究证实，肠道中调控apoB基因表达的序列位于基因的30kb以上的5’端[49]。关于recA辅助限制内切酶修饰的细菌人工染色体的转基因小鼠研究表明，肠道apoB基因的表达受位于62～56kb上游远端增强子的调控[14]，随后的研究进一步证实了该肠道增强子位于apoB基因56kb上游的含315核苷酸区域[15]。

但是， p158转基因小鼠的心脏可以表达人apoB转基因[13]，该表达最初被认为是假象，后来才发现ApoB-100正常表达于心脏平滑肌细胞。人类和小鼠的心脏均可以表达ApoB-100和微粒体甘油三酯转运蛋白，并分泌含人ApoB-100的脂蛋白[51]。与apoB在肠道中的表达不同，ApoB-100在心脏中的表达并不需要远端增强子[52]。代谢标记研究证实，人、人apoB转基因小鼠及正常小鼠的心脏组织均可以分泌密度与LDL胆固醇相同的ApoB-100脂蛋白[53]。抑制微粒体甘油三酯转运蛋白可以增加甘油三酯在心肌的积聚，而在糖尿病模型小鼠中过表达ApoB-100可以阻止饥饿诱导的心脏甘油三酯的积聚和心肌病的发生[54]。因此，心脏产生的脂蛋白可能可以清除过量的甘油三酯，并通过阻止心肌病的发生从而改善心功能[54]。

转基因小鼠研究中关于脂蛋白B的生物学理论

一些研究利用靶基因技术插入突变基因或破坏apoB基因的表达，从中得到了很多有关apoB在脂蛋白代谢和发育生物学方面的重要认识。利用序列插入的靶基因载体破坏了小鼠ApoB基因的26位外显子3’端，可以产生表达ApoB-70等位基因的小鼠，这种基因的纯合子小鼠存在多种神经发育的异常，包括露脑畸胎和脑积水，大约50%在胚胎期即死亡[55]。敲除apoB基因可以使apoB-/-小鼠在孕中期即死亡[56,57]。同样的，微粒体甘油三酯转运蛋白缺陷的纯合子靶基因小鼠也在孕中期死亡[58]。这些结果提示作为胚胎发育中重要的脂质和脂溶性营养素的来源，卵黄囊内脂蛋白的合成中ApoB和微粒体甘油三酯转运蛋白对胚胎发育至关重要[59,60]。有趣的是，产生p158克隆的apoB转基因小鼠肠道中不表达apoB，这种小鼠与apoB-/-小鼠交配可以使后者免于宫内死亡[61]。但是，HuBTg/apoB-/-小鼠因不能合成乳糜微粒，造成脂肪吸收障碍和生长迟缓，尤其在哺乳期更明显[61]。这些小鼠的小肠细胞内充满了脂质，这与β脂蛋白缺乏症和家族性低β脂白血症纯合子的患者类似，有2/3的HuBTg/Apob-/-小鼠因脂肪吸收障碍而在哺乳期死亡[61]。但在断奶期存活的HuBTg/apoB-/-小鼠喂养后可以继续生长并最终达到正常体型[61]。同时，HuBTg/apoB-/-小鼠血浆LDL胆固醇和ApoB-100的水平与能够正常合成乳糜微粒的人apoB转基因小鼠（HuBTg/apoB+/+）的水平相似。因此，乳糜微粒的分泌并不是正常饮食小鼠肝脂蛋白血浆水平的主要决定因素。apoB基因点突变技术旨在研究apoB的结构功能，例如半胱氨酸突变和apoB片段蛋白的研究确定了介导ApoB-100与apo（a）结合形成脂蛋白的半胱氨酸是第4326位半胱氨酸[62-64]。

共翻译和翻译后调控

通常apoB基因的表达被认为是被严格调控的，代谢因素所介导的急性调控是主要的翻译后调控。然而，有证据支持胰岛素介导翻译后调控[65,66]，而抑制微粒体甘油三酯转运蛋白可以延缓ApoB的翻译[67]。但调节apoB mRNA翻译的分子机制尚不明确，已有研究显示apoB mRNA的3’和5’非翻译区决定其结构特点[68,69]。20余年前，在体外培养的干细胞系和在原代培养的干细胞中进行放射性同位素实验证实了很大一部分新合成的apoB是被降解了的[70,71]。大量研究数据显示，对apoB降解的调控是肝和肠道调节富含甘油三酯脂蛋白生成的主要途径[72]。已证实，内质网中apoB合成部位的脂质的获得，包括甘油三酯、磷脂、胆固醇和胆固醇酯，是决定apoB脂蛋白分泌量的主要因素[72,73]。因此，当有合适量的脂质提供时，apoB被组装入脂蛋白后分泌，但在脂质缺乏状态下，apoB则被降解。这种apoB降解途径的调节在蛋白酶体和非蛋白酶体途径中均存在[72]。apoB的结构因素影响VLDL的组装和apoB的降解。在细胞培养实验中进行的apoB氨基末端敲除突变体的研究显示，apoB分子的长度影响其分泌并与VLDL颗粒的密度相关[47]。

大多数分泌蛋白在降解过程中均被转移至内质网腔内，与此不同，apoB并不能被有效转运至内质



网腔内，而是同时出现于胞浆内和内质网腔内[72]。对于这种不完全转运的一个可能的解释是，apoB存在一段转移暂停序列（pause-transfer sequences，PTS），可以中断蛋白转运而不影响翻译[74]。或者，翻译过程中的暂停与apoB mRNA的二级结构有关，导致apoB共翻译插入内质网内膜[75]。Liang及其同事们提出了不完全转运的另一机制，他们指出ApoB-100转运的充分性取决于ApoB-100分子全长的29%和34%之间的一个β折叠区域，这一区域不包含转移暂停序列[76]。为检验存在于ApoB-100氨基端的转移暂停序列是否可以影响转移有效性，有人在细胞实验中对比了转染β折叠和无β折叠的包含有转移暂停序列的人apoB嵌合型cDNA质粒的效果[77]。结果显示，只有转染了能够编码β折叠的质粒的细胞发生了ApoB-100的转运，导致蛋白酶K敏感性增加，泛素化以及与Sec61α结合增加，而转移暂停序列的存在与否并不影响转运[77]。这些结果提示，ApoB-100的转运主要由β折叠结构域决定。相反，转移暂停序列并不影响转运，但可能通过其他机制影响其分泌。这种β折叠的功能提示了一种apoB转运的可能机制，即微粒体甘油三酯转运蛋白参与的脂质的获得性可能影响转运调控[72]。

载脂蛋白B的蛋白酶体和非蛋白酶体降解

ApoB蛋白酶体降解的一个主要调节因素是甘油三酯的合成和VLDL的合成[72,78]。并且，有报道人apoB的β1结构域的一段特异氨基酸序列（羧基末端ApoB-34至ApoB-42和ApoB-37至ApoB-42的氨基酸片段）可以促进蛋白酶体的快速降解[79]。有越来越多的数据支持apoB缺乏共翻译脂化时将通过这些途径被降解，防止内质网内错误折叠蛋白的释出。一些蛋白酶抑制剂，如N-acetyl-L-leucinyl-L-leucinyl-L-norleucinal （ALLN），lactacystin和carbobenzoxyl-leucinyl-leucinyl-norvalinal-H （MG115）可以抑制apoB的降解[80-82]。在HepG2细胞实验中研究了微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂对ApoB同步化翻译的影响，结果提示了微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂诱导ApoB的共翻译降解，而蛋白酶体抑制剂可以阻止这一反应[80]。蛋白酶降解的apoB首先被泛素化，并且此过程是ATP依赖性的[81]，有胞浆伴侣蛋白热休克蛋白（heat shock proteins，hsp70）和hsp90的参与[82-84]。随着apoB的降解过程被蛋白酶抑制剂所抑制，apoB在内质网内积聚，但如果新的脂质合成被激活后[82]，则分泌缺陷型apoB[80]可以被分泌。胞浆内泛素-蛋白酶系统介导的apoB的降解代表一种正常哺乳动物蛋白分泌调控的新机制。

有一大类蛋白在内质网降解的传统模式是蛋白质首先被完全转运至内质网，随后再重新转运回胞内被降解[72]。Huang和Shelness指出ApoB从内质网腔重新转运回胞内似乎是蛋白酶介导的蛋白降解所必需的[85]。然而，其他的一些研究指出，ApoB与异位子结合后快速共转运至蛋白酶体降解，与胞内伴侣蛋白的结合促进其与异位子解离并进入泛素-蛋白酶体途径的降解[72]。hsp90和hsp70的作用步骤似乎相距很远[83]。已知E3结合酶能促进泛素与靶蛋白的共价结合。Liang及其同事们指出，肿瘤自分泌移动因子受体Gp78作为E3结合酶参与apoB的泛素化和蛋白酶体降解过程[86]。伴侣蛋白和内质网蛋白构成一个分子网络，以保证新合成的apoB-VLDL颗粒在向高尔基复合体转运过程中能够有序调控。例如，已发现在内质网和高尔基复合体内apoB与Grp94、Grp78、Erp72、钙网织蛋白和亲环蛋白B结合，但伴侣蛋白和ApoB的比值在高尔基复合体内较低。此外钙联接蛋白[87]可以防止apoB被泛素化及随后蛋白酶体介导的降解[88]。蛋白质组学研究也发现了在大鼠肝微粒体内与apoB以化学键相连的99个特异蛋白[89]；其中已确定了两个蛋白即铁蛋白的重链和轻链直接与apoB连接。后来的研究证实，铁蛋白能阻断apoB的分泌并增加apoB与内质网相关蛋白的降解[90]。因此，越来越多的甚至一些既往未发现有伴侣蛋白功能的蛋白被发现可以通过分泌途径参与apoB-VLDL颗粒转运的调控。有趣的是，最近的研究显示蛋白共转运降解有保护应激内质网避免蛋白过负荷的作用[91]。

apoB的非蛋白酶体降解曾被描述过，但与蛋白酶体途径的降解相比，还有很多机制尚未明确。例如，蛋白酶体抑制剂不影响ω-3脂肪酸和胰岛素诱导的apoB的降解[72]。ω-3脂肪酸可以抑制apoB的分泌并增加apoB的降解，这一过程是通过一个非蛋白酶体、内质网后、分泌前蛋白溶解途径[92]。另外用一种铁依赖性脂质过氧化抑制剂铁螯合剂去铁敏或者脂质抗氧化剂维生素E处理肝细胞，可以逆转ω-3诱导的ApoB的降解并抑制VLDL分泌，显示通过内质网前分泌蛋白溶解途径、脂质过氧化和氧化应激与ApoB-100的降解之间存在一种新的联系机制[93]。地

塞米松和胆碱缺乏可以导致非蛋白酶体途径的ApoB降解[72]，而微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂可以同时诱导蛋白酶体和非蛋白酶体途径的ApoB的降解[94]。最近有报道，肝细胞磷脂转移蛋白的缺乏降低了肝维生素E的含量，增加了肝氧化毒性，从而使通过后内质网过程新合成apoB的活性氧簇（reactive oxygen species，ROS）依赖性降解显著增加[95]。LDLR亦参与apoB的前分泌降解，始于内质网并依赖于受体与apoB的结合能力[96]。内质网蛋白ER-60具有蛋白溶解和伴侣蛋白活性，它与apoB结合并参与内质网内介导的非蛋白酶体apoB的降解，硫醇蛋白酶抑制剂可以抑制这一降解[97]。在一个胰岛素抵抗的仓鼠模型中，VLDL产生增加与ER-60蛋白的减少相关，提示胰岛素抵抗诱导的VLDL过表达可能是由于ER-60蛋白介导apoB的降解减少所致。

含载脂蛋白B脂蛋白的组装

肝细胞VLDL的组装和分泌是一个复杂的过程，需要apoB、微粒体甘油三酯转运蛋白的参与以及适量的脂质供应。VLDL组装的分子机制和脂质亚细胞内的定位仍是研究的热点。如前所述，粗面内质网中ApoB-100合成过程中，甘油三酯及其他脂质是调控VLDL组装的重要因素。ApoB-100的蛋白翻译中，脂质的加入需要微粒体甘油三酯转运蛋白。适量脂质的获得可以防止ApoB-100的共翻译降解。Olofsson和Boren解释了三种基本脂质颗粒的组装：1）VLDL前体是一种不分泌的初始脂蛋白；2）VLDL2是一种乏甘油三酯形式的VLDL，可以被分泌或进一步脂化；3）VLDL1，富含甘油三酯[98]。有证据显示，apoB与异位子结合时仍能形成富含甘油三酯的颗粒[99]，但亦有证据显示乏甘油三酯的apoB脂蛋白在光滑内质网内能被快速地添加脂滴而转化为富含甘油三酯的VLDLs，即被称为VLDL组装的“第二阶段”[100]。对细胞补充油酸可以刺激甘油三酯的合成，进一步促进第二阶段，添加大的脂滴形成更大的VLDL颗粒[101]。ADP核糖基化因子1介导的磷脂酶D的激活对于磷脂酰胆碱的形成十分重要，后者参与内质网内VLDL的组装[102]。大量研究证实，微粒体甘油三酯转运蛋白对VLDL的早期组装是必需的，它能提供防止apoB降解的脂质[103,104]。然而，VLDL组装的后期阶段显然并不需要脂质的重新合成和微粒体甘油三酯转运蛋白[104,105]。不过，成熟VLDL颗粒形成的确切细胞内定位仍存在争议，一些证据支持内质网内分泌性VLDL的合成[106]，但大量证据支持ApoB脂蛋白在包括高尔基复合体在内的内质网后腔内被进一步酯化，该酯化不依赖于微粒体甘油三酯转运蛋白的活性[107-110]。似乎以上两种观点是相关的，不同代谢状态决定乏甘油三酯VLDL是直接分泌或是在内质网后腔内进一步脂化形成VLDL1[98]。组装过程示意图见图2-1。

含apoB脂蛋白的直径在肝内长达200nm，肠道内达1000nm，而传统转运囊泡的直径在50～80nm。因此提出疑问，apoB脂蛋白是否同大多数分泌蛋白一样使用相同的转运体系，或者需要一个特殊的体系来转运至细胞表面[68]。在内质网出口位置囊泡的形成依赖于GTP酶，包括Sar1和一种包被蛋白［coatamer protein II（COPII）[98]］。内质网至高尔基转运囊泡的组装始于包含Sar1-GTP和Sec23/24二聚体的内质网膜特定区域[111]。Fisher及其同事们利用从大鼠肝癌细胞分离出的肝细胞膜和胞浆开展了一种离体细胞系统来检测内质网来源的含apoB脂蛋白[112]。此外，利用离体细胞系统重建内质网囊泡，发现含apoB的颗粒包含有Sec23，但其沉降密度完全不同于常见的囊泡。ApoB囊泡的形成释出（萌芽）需要Sar1并可被Sar1的显性负性突变体所抑制。另外，用油酸处理肝癌细胞可以刺激更多脂质的添加促进质粒成熟的第二阶段，不增加内质网内apoB脂蛋白颗粒或COPII包被囊泡的体积，但增加从高尔基复合体分离出来的脂蛋白颗粒的体积。结果显示，apoB在COPII包被囊泡中从内质网中释放出来，但最终的脂质载入发生于内质网腔内[112]。相反，Siddiqi及其同事们在大鼠肠道上皮细胞的离体细胞体系的研究显示，COPII蛋白对于apoB脂蛋白从内质网释出进入乳糜微粒前体转运颗粒的过程并不是必需的，而COPII蛋白介导这些乳糜微粒转运颗粒与高尔基复合体的融合[113]。这些研究显示，COPII蛋白对于apoB脂蛋白在肝和肠道后内质网的转运都是十分重要的，但两个过程有显著的不同特点，可能是VLDL和乳糜微粒成分区别的原因之一。有趣的是，在以下疾病中Sarlb是有缺陷的：包括乳糜微粒淤滞病和Anderson病，与严重脂肪吸收不良相关的罕见的隐性疾病，以及肠道内膜结合部位乳糜微粒样颗粒的选择性滞留[111]。进一步阐明COPII蛋白在VLDL和乳糜微粒囊泡转运中的作用可能是药物治疗的新靶点。

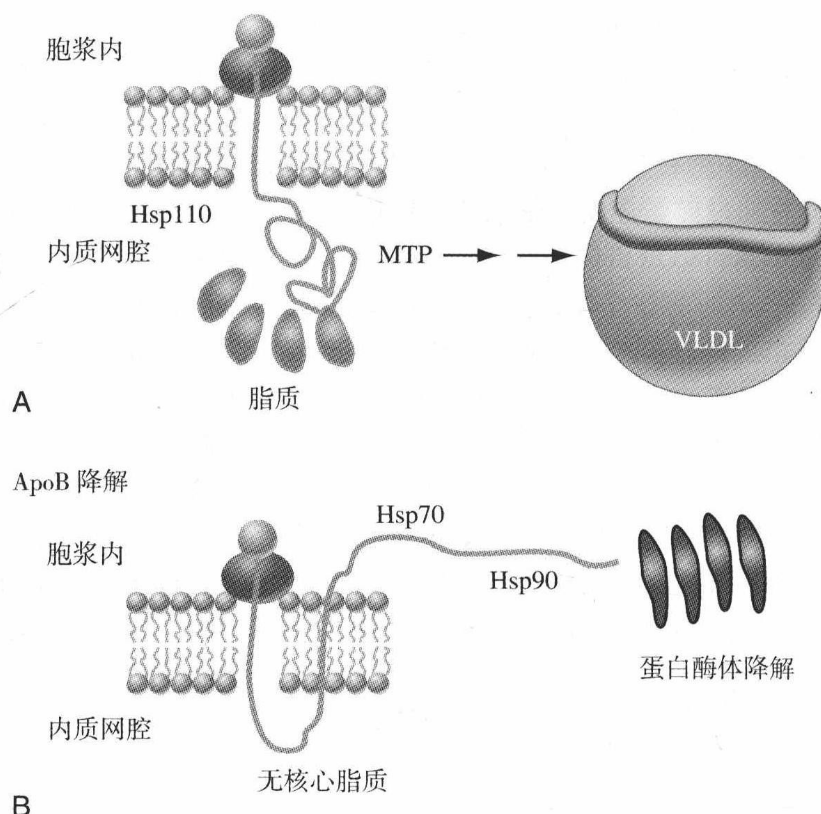


图2-1 肝细胞内脂蛋白的组装和调控。*A*，形成的载脂蛋白B（ApoB-100）经分子伴侣热休克蛋白110（Hsp）的协助共翻译转运至内质网腔（ER），在微粒体甘油三酯转移蛋白（MTP）作用下进一步脂化形成成熟的极低密度脂蛋白（VLDL）。*B*，肝细胞脂肪酸的含量影响ApoB-100的降解速度。无核心脂质时，apoB的羧基末端重新移至细胞内，并经Hsp70和Hsp90作用转运至蛋白酶体位置。

含载脂蛋白B脂蛋白的血浆代谢

过去40年中，在人体和动物实验体系中，ApoB脂蛋白代谢的传统概念中包括的几个阶段已被广泛研究[1,98]。第一个阶段是当胞外环境中富含蛋白聚糖和脂蛋白高亲和力受体时，成熟VLDL从肝细胞中分泌。分泌的颗粒很快被再摄取进入无效循环，导致肝硬化。但是，自然机体内存在多种屏障阻止肝血窦水层内这些颗粒的再摄取。这些屏障包括：1）因肝磷脂结合域和受体结合域均埋于脂质曲膜中，脂蛋白捕获和摄取的主要受体ApoE存在构像障碍；2）含ApoC-III的新生脂蛋白的积聚，ApoC-III是一种脂蛋白脂酶的抑制剂；3）肝毛细血管内脂蛋白酯酶的浓度极低。这些复杂的调节系统使VLDL可以从狄氏（Disse）腔释出进入循环中而不被肝细胞大量摄取。与之相似的过程是肠道内含ApoB-48乳糜微粒的分泌。图2-2和图2-3给出了富含甘油三酯脂蛋白代谢的简化示意图。

参与血浆脂蛋白水解的酶包括脂蛋白酯酶、肝脂肪酶（hepatic lipase，HL）和最近发现的内皮脂酶（endothelial lipase，EL）[114-116]。脂蛋白酯酶结合于骨骼肌和脂肪组织中毛细血管内皮细胞上的蛋白聚糖。脂蛋白酯酶和含apoB脂蛋白的相互作用受apoE的影响很大，apoE与内皮细胞上的蛋白聚糖多糖蛋白复合体结合，延缓毛细血管床的脂蛋白流速[117]。这一假设与在apoE功能障碍或遗传性apoE缺陷的个体中观察到的结果相一致，异常脂蛋白即β-VLDL是apoE缺乏导致VLDL不能与脂蛋白酯酶正常结合反应的结果[118]。胆固醇中亦富含β-VLDL，提示含apoB脂蛋白中胆固醇的缺乏亦与apoE-LPL反应相关，因单纯性脂蛋白酯酶缺陷（如apoE水平正常）时积聚的VLDL并不富含胆固醇[119]。与脂蛋白酯酶结合导致大量甘油三酯流失后，含apoB脂蛋白的剩余颗粒逐渐能够被肝的内吞受体识别，从而从血浆中清除。应该牢记血浆脂蛋白的作用是介导甘油三酯从肝和肠道转移至积聚部位（如脂肪组织）或者被利用（如骨骼肌），并被迅速清除以避免其在不适宜组织如皮肤或动脉壁的积聚。大多数人认为，残余脂蛋白与肝受体如LDLR或LDLR相关蛋白结合前，需要肝脂肪酶的进一步水解作用[120]。肝脂肪酶只存在于肝的毛细血管内膜中，参与残余脂蛋白中甘油三酯和磷脂

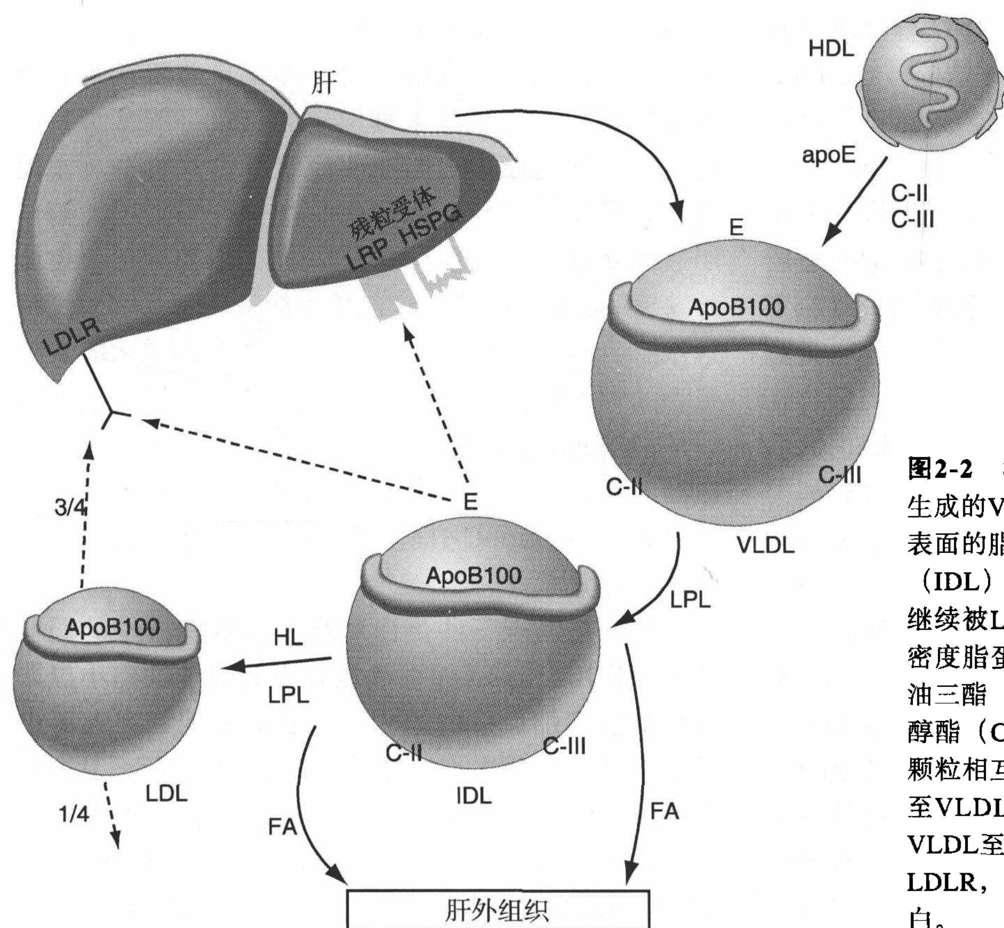


图2-2 极低密度脂蛋白（VLDL）的代谢。新生成的VLDLs被脂蛋白脂酶（LPL）脂解暴露出表面的脂蛋白E（ApoE）。这种中间密度脂蛋白（IDL）颗粒可以经受体介导途径被肝清除或者继续被LPL和肝脂酶（HL）重构，最终形成低密度脂蛋白（LDL）。LDL是不含ApoE的乏甘油三酯（TG）的颗粒，只含有ApoB-100和胆固醇酯（CEs）。VLDL与高密度脂蛋白（HDL）颗粒相互作用交换蛋白（ApoE和ApoCs从HDL至VLDL）和脂质（CE从HDL至VLDL；TG从VLDL至HDL）。HSPG，硫酸类肝素蛋白多糖；LDLR，低密度脂蛋白受体；LRP，LDLR相关蛋白。

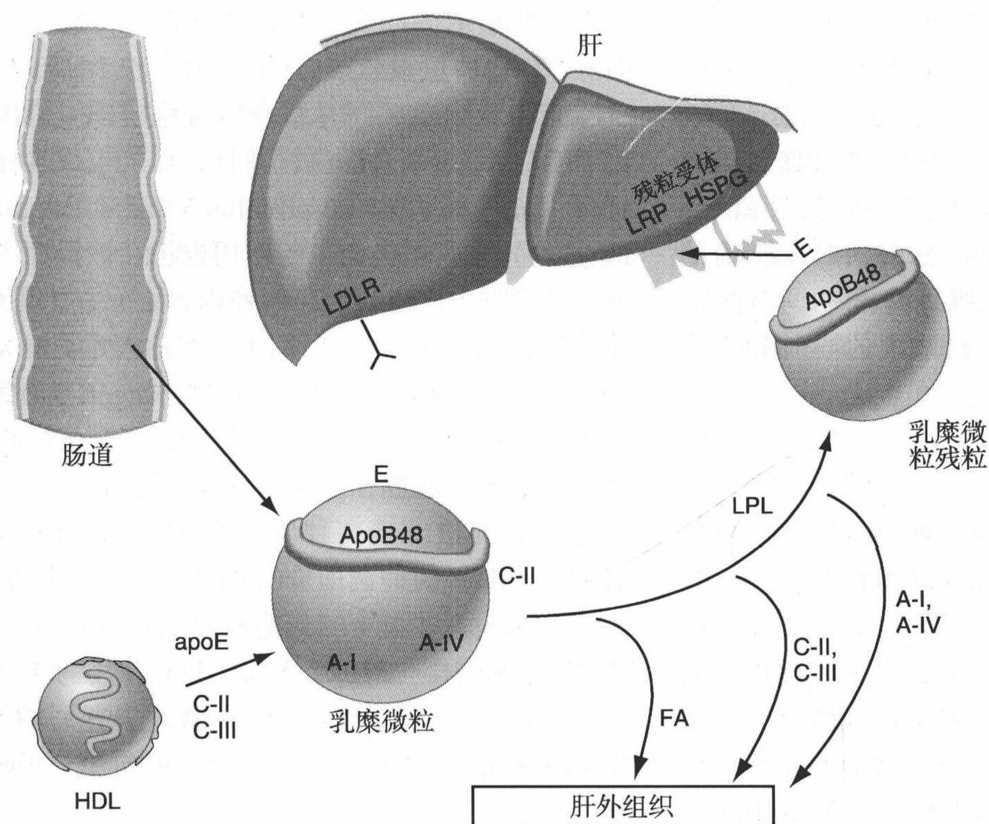


图2-3 肠道乳糜微粒（CM）的代谢。CM的产生开始于脂肪餐的吸收。与极低密度脂蛋白（VLDLs）相似，CM被脂蛋白脂酶（LPL）水解，与高密度脂蛋白（HDL）交换蛋白和脂质。与VLDL不同的是，中间产物颗粒（CM残粒）并不生成低密度脂蛋白（LDL），而是从肝清除。Apo，载脂蛋白；FA，脂肪酸；LDLR，低密度脂蛋白受体；HSPG，硫酸类肝素蛋白多糖；LRP，LDLR相关蛋白。



的降解，产生的颗粒暴露出apoE受体结合区域，从而激活其被肝的主动摄取并从循环中清除。含ApoB-48脂蛋白残粒的这一过程尤其高效，其在正常机体内并不参与血浆LDL的形成。然而，在肝脂肪酶介导的水解后，ApoB-100脂蛋白残粒被肝摄取或者在其表面释放apoE，变成LDL，即VLDL代谢的最后产物。VLDL残粒能够产生LDL，而乳糜微粒残粒不能，对于这一机制的理解十分重要。模拟乳糜微粒改变VLDL代谢的干预措施可以通过与他汀类药物互补的机制使血浆LDL水平下降，而不影响LDL的前体VLDL的主要生理功能（如甘油三酯的再分布和类胡萝卜素的转运）。通常LDL被认为是含ApoB-100的脂蛋白，不含apoE或其他脂蛋白，无甘油三酯成分，在胆固醇酯中多见。LDL从循环中清除的唯一途径是通过ApoB-100与LDLR的相互作用。ApoB-100不与LDLR相关蛋白或蛋白聚糖结合，而ApoB-100与LDLR的结合力比apoE与相同受体的结合力弱了近20倍[121]。同时，应该注意每一LDL颗粒只含有一个ApoB-100分子，而脂蛋白残粒表面上含有多个apoE分子。最近新发现的脂肪酶内皮脂酶可以水解大多数的磷脂及少部分甘油三酯，其对HDL代谢的影响更甚于对含apoB脂蛋白的影响[122-124]。在基因工程小鼠中内皮脂酶缺乏可致HDL胆固醇增加50%，同样抑制内皮脂酶也可增加血浆HDL胆固醇水平[125]。有证据显示内皮脂酶可以调控人的HDL胆固醇水平[126]。内皮脂酶水平在代谢综合征和心血管疾病高危患者中是增高的[127]。炎症显然也可以诱导内皮脂酶的生成，因此抑制内皮脂酶可能是治疗的靶点之一[124]。尽管内皮脂酶的主要作用是调节HDL的代谢，但在高脂血症的小鼠模型中表达内皮脂酶可以降低含apoB脂蛋白水平[116]。酶抑制状态下，内皮脂酶的这一作用将消弱其作为HDL胆固醇水平调节剂的意义，因HDL和含apoB脂蛋白浓度的同时升高是一个不良效应。

残余脂蛋白的加工

脂蛋白与脂蛋白酯酶的相互作用可以被简单地认为是脂蛋白酯酶的亲脂端插入脂蛋白颗粒并从其甘油三酯核心消化脂肪酸。但这一过程需要几个机制的有机结合，包括脂蛋白颗粒黏附于内皮表面的能力，毛细血管血流中脂蛋白减速获取酶部分水解后再次释放。需要知道的是，脂蛋白酯酶并不是一个跨膜蛋白，因此它与大的胞内颗粒如含apoB脂蛋白结合后很可能将脱离内膜表面。因此，普遍认为机体血管内脂蛋白水解系统必然比目前所认为的模式复杂得多。有一些未被发现的蛋白可能参与其中的过程，如为脂蛋白酯酶的稳定提供一个平台，促进颗粒黏附于内膜，以及使脂蛋白对脂蛋白酯酶作用表现出最大反应性。apoE即为其中的一种。在体外缺乏apoE的情况下，VLDL不能被脂蛋白酯酶正常地水解，这与体内研究数据相一致，apoE功能缺陷患者的VLDL加工过程存在障碍。其他的因素包括脂解抑制剂apoC-III和对正常脂解作用十分重要的脂蛋白酯酶共因子apoC-II[128]。与脂蛋白酯酶缺陷的纯合子患者相似，apoC-II遗传缺陷的患者存在乳糜微粒血症综合征[129]。

最近新发现一些蛋白对脂蛋白酯酶活性的调节起主要作用。apoA-V被确认是引起遗传缺陷小鼠严重高甘油三酯血症的原因[130]，随后发现其在人群中是血浆甘油三酯水平的主要调节剂[131]。apoC-II缺陷患者虽然apoA-V表达正常但普遍具有高甘油三酯血症，而apoA-V缺乏小鼠apoC-II正常但血甘油三酯升高，提示这两种因素可能协调诱导脂蛋白酯酶的最大功效。最近发现一种GPI锚链蛋白HDL结合蛋白1（glycosyl-phosphadityl-inositol-anchored，HDL-binding protein--1，GPIHBP-1）也参与甘油三酯的调控[132]。GPIHBP-1蛋白遗传性缺陷小鼠有严重高甘油三酯血症（低脂饮食下甘油三酯＞5000mg/dl），尽管这些小鼠的LPL水平和体外脂蛋白酯酶的活性正常[133]。已有假设认为，GPIHBP-1作为平台与脂蛋白酯酶和乳糜微粒同时结合后有稳定LPL的作用，它可能与apo-V结合反应。并且，血管生成素样蛋白3和4（angiopoietin-like proteins 3 and 4，angptl 3和angptl 4）在脂质代谢中的作用也正在被揭开[134,135]。作为血浆脂质代谢的重要调控因素，angptl 4（饥饿诱导脂肪细胞因子）在体内广泛表达并受肝X受体（liver X receptor，LXR）调控[136]。angptl 3几乎均在肝合成，对饥饿反应不敏感，而受过氧化物酶体增殖激活受体的调控[137]。这些因子对血浆脂质的主要作用是由对LPL（升高甘油三酯）和内皮脂酶（升高HDL胆固醇）的抑制所介导的。将来关于脂蛋白的研究将深入探讨脂质的代谢机制，简化但深入的逻辑模式越来越多，对LPL-VLDL相互作用的基本理论机制的需求也越来越多。图2-4概述了有关VLDL和内皮细胞相互作用和循环脂肪酸调控的已知或新的观点。



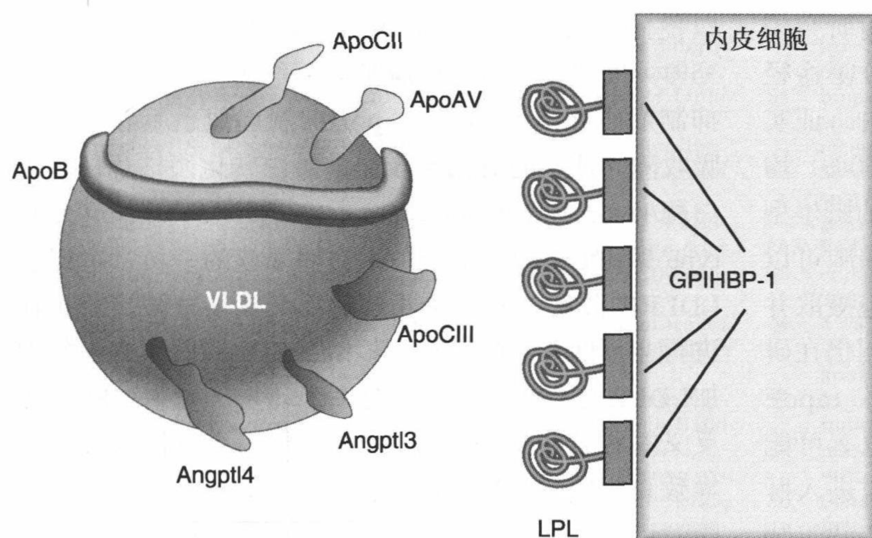


图2-4 极低密度脂蛋白（VLDL）和脂蛋白脂酶（LPL）在内皮细胞表面相互作用的新观点。LPL利用GPI锚链HDL结合蛋白1（GPIHBP-1）作为平台行驶功能。VLDL通过多种具有活化和抑制功能的表面蛋白来调节脂肪酸释放入外周组织的速度。载脂蛋白（apo）C-II和ApoA-V是脂溶作用的激活剂，而apoCIII和血管生成素样蛋白3（angptl3）和血管生成素样蛋白4（angptl4）则抑制脂溶作用。血管生成素样蛋白4（angptl4）是脂肪细胞影响血浆甘油三酯释放的一个代表因素。

含ApoB脂蛋白残粒的肝摄取

脂蛋白残粒在胞内的最后阶段是在肝血窦内与内吞受体结合，通过细胞摄取和降解从循环中清除。这些残粒在肝的滞留是十分高效的，这也是实验中注射的残粒脂蛋白能非常迅速地从血浆中清除的原因。但是，如果残粒脂蛋白滞留后不能进行主动转运和摄取，则脂蛋白会快速充满肝血窦后溢回循环中。这一过程被认为是肝脂肪酶对于残粒中的剩余甘油三酯成分的作用，暴露出apoE与类肝素硫酸基蛋白聚糖以及LDLR和LDLR相关蛋白等受体结合的抗原决定部位。体外实验中，残粒脂蛋白与LDLR的结合力高于其与蛋白聚糖或LRP1的结合力，因此认为在生理状态下，该受体调控残粒的清除[138]。然而，LDLR有遗传缺陷的FH患者LDL的清除减少但甘油三酯代谢正常[139]。人类这一疾病的兔和老鼠模型中也有这一现象[140,141]。因此，残粒受体的概念曾被广泛地研究，如今已认识到LRP1是生理和病理状态下介导肝摄取残粒的一种受体。肝缺乏LRP1的小鼠血脂紊乱的程度非常轻，而LDLR缺陷小鼠则有严重的乳糜微粒血症[142,143]。这支持LDLR在正常血脂负荷情况下有清除残粒功能的说法，肝血窦血脂负荷过重（餐后）时或LDLR功能不良时LRP1可作为后备或支持系统。难以解释的是，在体外LRP1似乎与脂蛋白残粒的结合力非常弱，即使apoE（LRP的强配体）中富集有这些颗粒。这乍看似乎提示残粒与LRP1的结合是人为假象，但随后报道了有关脂蛋白代谢的重要发现，即肝摄取脂蛋白残粒的“分泌-捕获”模式。这一模式认为肝细胞分泌大量乏脂的apoE入血窦，以“渔网”方式增加新颗粒的apoE成分，再通过LRP1介导途径吸收入细胞[144]。利用小鼠骨髓移植方法我们证实了这一途径的存在。我们利用apoE缺陷小鼠，用野生型供体置换其造血干细胞。结果显示，供体小鼠巨噬细胞能够分泌apoE入血浆，诱导ApoE介导的脂蛋白的清除从而使血脂正常化[145]。然而，在同样缺乏LDLR的apoE缺乏小鼠中重复以上实验时，供体巨噬细胞分泌的apoE在受体小鼠血浆中积聚浓度升高却不影响脂蛋白的清除[146]，因此提示缺乏LDLR时含apoE脂蛋白的正常清除归功于肝apoE介导的分泌一捕获方式。这一现象的解释是，肝血窦内可以促使大量的apoE进入脂蛋白从而占用LRP1，或者是局部产生的apoE的特异性结构变化或位置改变的结果。相反，血浆脂蛋白携带的正常量apoE有足够的能力激活LDLR介导的摄取，提示肝的“分泌—捕获”机制只是脂蛋白摄取的机制之一，是在适宜的时候改善遗传或环境因素下的LDLR功能缺陷。关于生理状态下残粒的摄取，我们的观点是LDLR起主要作用而LRP1的作用变化较大，LRP1的作用可以是微弱的（肝乏脂apoE分泌很少时）或者强大的（肝乏脂apoE高分泌时）。乏脂apoE低分泌的典型情况是发生于肝细胞产生脂蛋白活跃时和新组装的颗粒吸收apoE时（如饥饿状态）[147]。乏脂apoE的高分泌状态出现于肝细胞空闲时，多数apoE进入与脂蛋白无关的分泌途径（如餐后状态）[148]。胰岛素信号通路可能参与调节肝细胞脂代谢状态及参与残粒摄取受体的调控[68]。

因apoE调节细胞脂质代谢，参与VLDL的组装和



分泌，并调控巨噬细胞胆固醇的外流，我们研究了内吞的apoE脱离溶酶体降解途径，并通过分泌途径重新循环的可能性。包括我们及其他人在内，证实了富含甘油三酯脂蛋白内吞的大部分apoE（60%）均被降解并重新循环[149,150]。我们也发现从移植的野生型小鼠骨髓的apoE-/-小鼠体内分离培养的肝细胞可以分泌apoE，这显然是一个循环apoE被肝细胞摄取并分泌的证据[151]。尽管有关这一现象的生理作用仍在研究中，但通过介导apoE配体进入溶酶体降解，apoE的循环利用可能会加强分泌—捕获过程。也有可能再循环的apoE作为感受器来控制脂蛋白残粒进入肝细胞的速度，并促使分泌体系增加相应VLDL的组装和分泌速度，避免脂滴在细胞内的积聚和脂肪肝的发展[152]。

最近有作者提出类肝素硫酸基蛋白聚糖可能直接作为受体介导脂蛋白残粒的摄取。在Ndst1缺陷的基因小鼠中，类肝素硫酸盐的生物合成降低了50%，胆固醇和甘油三酯显著积聚。有趣的是，这一效应在当Ndst1缺陷合并有LDLR缺陷时是减弱的[153]。有可能类肝素硫酸基蛋白聚糖对于残粒的进一步加工和运送至内吞受体的过程十分重要，而并不参与介导脂蛋白直接进入细胞。最近在缺乏ARH（一种控制LDLR在肝细胞内正确定位的连接蛋白）的动物实验的数据显示，脂蛋白与其受体的结合十分重要[154]。缺乏ARH的小鼠肝细胞结合和摄取LDL的能力减弱，但结合内吞VLDL的能力正常[155]。这些数据显示，即使在受体不能直接摄入LDL的情况下，VLDL与类肝素硫酸基蛋白聚糖的相互作用介导了配体与其受体的结合[156]。

降低含载脂蛋白B脂蛋白血浆水平的新靶点

降脂措施的一个新领域是利用注射反义寡核苷酸的方法特异性影响参与胆固醇代谢的蛋白mRNA表达来降低血脂。尽管现今的证据支持apoB的基因表达是有序的，对VLDL分泌的调控主要是通过共翻译和翻译后降解来实现，apoB的基因表达仍然是干预治疗的一个重要靶点。如今也正在试图利用apoB的反义mRNA来降低LDL胆固醇水平[19]。在人体的实验，最初是皮下注射20mer的apoB反义寡核苷酸，可以使血浆apoB水平下降50%，LDL胆固醇水平下降35%，最常见的不良反应是局部红斑[157]。与早期MTP抑制剂研究不同[158,159]，ApoB抑制剂似乎不导致脂肪吸收障碍或脂肪肝的形成。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）是一种蛋白酶家族的一员，可促进LDLR的降解。有一个相似的反义寡核苷酸实验正在进行，预期干预PCSK9，以降低LDL胆固醇水平并增加LDLR的上调[160]。最近的一个动物研究中，PCSK9反义寡核苷酸被注入高脂饮食6周的小鼠体内，结果导致总胆固醇和LDL胆固醇分别下降了53%和38%，同时肝LDLR蛋白水平升高了2倍[160]。有关开发MTP抑制剂的临床研究仍在进行中，最近有报道纯合子FH患者的血浆LDL胆固醇和apoB水平分别降低了50.9%和55.6%[161]。但是，MTP抑制剂的治疗可导致肝转氨酶的明显升高，肝脂肪淤滞，限制了MTP抑制剂的使用和安全性[161]。有趣的是，最近的一个小鼠的研究显示，同时抑制MTP和肝脂肪酸结合蛋白可以有效降低胆固醇且不诱发脂肪肝[162]。目前很多降低含apoB脂蛋白的研究正在进行中。

致谢

本文作者由NIH基金赞助。

（靳文英　译）

参考文献

1. Young SG: Recent progress in understanding apolipoprotein B. *Circulation* 1990;82:1574–1594.
2. Kane JP, Havel RJ: Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th Ed. New York, McGraw-Hill, 1989.
3. Kane JP, Hardman DA, Paulus HE: Heterogeneity of apolipoprotein B: isolation of a new species from human chylomicrons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:2465–2469.
4. Sniderman AD, Marcovina SM: Apolipoprotein A1 and B. *Clin Lab Med* 2006;26:733–750.
5. Walldius G, Jungner I: The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—a review of the evidence. *J Intern Med* 2006;259:493–519.
6. Segrest JP, Jones MK, Mishra VK, et al: apoB-100 has a pentapartite structure composed of three amphipathic alpha-helical domains alternating with two amphipathic beta-strand domains. Detection by the computer program LOCATE. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1674–1685.
7. Baker ME: Is vitellogenin an ancestor of apolipoprotein B-100 of human low-density lipoprotein and human lipoprotein lipase? *Biochem J* 1988;255:1057–1060.
8. Shoulders CC, Narcisi TM, Read J, et al: The abetalipoproteinemia gene is a member of the vitellogenin family and encodes an alpha-helical domain. *Nat Struct Biol* 1994;1:285–286.



9. Segrest JP, Jones MK, Dashti N: N-terminal domain of apolipoprotein B has structural homology to lipovitellin and microsomal triglyceride transfer protein: a "lipid pocket" model for self-assembly of apob-containing lipoprotein particles. *J Lipid Res* 1999;40:1401–1416.
10. Shelness GS, Ledford AS: Evolution and mechanism of apolipoprotein B-containing lipoprotein assembly. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:325–332.
11. Richardson PE, Manchekar M, Dashti N, et al: Assembly of lipoprotein particles containing apolipoprotein-B: structural model for the nascent lipoprotein particle. *Biophys J* 2005;88: 2789–2800.
12. Blackhart BD, Ludwig EM, Pierotti VR, et al: Structure of the human apolipoprotein B gene. *J Biol Chem* 1986;261: 15364–15367.
13. Linton MF, Farese RV, Chiesa G, et al: Transgenic mice expressing high plasma concentrations of human apolipoprotein B100 and lipoprotein (a). *J Clin Invest* 1993;92:3029–3037.
14. Nielsen LB, Kahn D, Duell T, et al: Apolipoprotein B gene expression in a series of human apolipoprotein B transgenic mice generated with recA-assisted restriction endonuclease cleavage-modified bacterial artificial chromosomes. An intestine-specific enhancer element is located between 54 and 62 kilobases 5′ to the structural gene. *J Biol Chem* 1998;273:21800–21807.
15. Antes TJ, Goodart SA, Huynh C, et al: Identification and characterization of a 315-base pair enhancer, located more than 55 kilobases 5′ of the apolipoprotein B gene, that confers expression in the intestine. *J Biol Chem* 2000;275:26637–26648.
16. Zannis VI, Kan HY, Kritis A, et al: Transcriptional regulatory mechanisms of the human apolipoprotein genes *in vitro* and *in vivo*. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:181–207.
17. Neumeier M, Sigruener A, Eggenhofer E, et al: High molecular weight adiponectin reduces apolipoprotein B and E release in human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;352: 543–548.
18. Sparks JD, Collins HL, Chirieac DV, et al: Hepatic very-low-density lipoprotein and apolipoprotein B production are increased following *in vivo* induction of betaine-homocysteine S-methyltransferase. *Biochem J* 2006;395:363–371.
19. Crooke RM: Antisense oligonucleotides as therapeutics for hyperlipidaemias. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:907–917.
20. Chen S-H, Habib G, Yang C-Y, et al: Apolipoprotein B-48 is the product of a messenger RNA with an organ-specific in-frame stop codon. *Science* 1987;238:363–366.
21. Powell LM, Wallis SC, Pease RJ, et al: A novel form of tissue-specific RNA processing produces apolipoprotein-B48 in intestine. *Cell* 1987;50:831–840.
22. Anant S, Blanc V, Davidson NO: Molecular regulation, evolutionary, and functional adaptations associated with C to U editing of mammalian apolipoproteinB mRNA. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2003;75:1–41.
23. Hirano K, Young SG, Farese RV Jr, et al: Targeted disruption of the mouse apobec-1 gene abolishes apolipoprotein B mRNA editing and eliminates apolipoprotein B48. *J Biol Chem* 1996;271: 9887–9890.
24. Nakamuta M, Chang BH, Zsigmond E, et al: Complete phenotypic characterization of apobec-1 knockout mice with a wild-type genetic background and a human apolipoprotein B transgenic background, and restoration of apolipoprotein B mRNA editing by somatic gene transfer of Apobec-1. *J Biol Chem* 1996;271:25981–25988.
25. Blanc V, Henderson JO, Newberry EP, et al: Targeted deletion of the murine apobec-1 complementation factor (acf) gene results in embryonic lethality. *Mol Cell Biol* 2005;25:7260–7269.
26. Chen Z, Eggerman TL, Patterson AP: ApoB mRNA editing is mediated by a coordinated modulation of multiple apoB mRNA editing enzyme components. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G53–65.
27. Farese RV, Veniant MM, Cham CM, et al: Phenotypic analysis of mice expressing exclusively apolipoprotein B48 or apolipoprotein B100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6393–6398.
28. Veniant MM, Pierotti V, Newland D, et al: Susceptibility to atherosclerosis in mice expressing exclusively apolipoprotein B48 or apolipoprotein B100. *J Clin Invest* 1997;100:180–188.
29. Yu Q, Chen D, Konig R, et al: APOBEC3B and APOBEC3C are potent inhibitors of simian immunodeficiency virus replication. *J Biol Chem* 2004;279:53379–53386.
30. Vega GL, Grundy SM: *In vivo* evidence for reduced binding of low-density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1986;78:1410–1414.
31. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, et al: Familial defective apolipoprotein B-100: low-density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:6919–6923.
32. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HRG, et al: Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:587–591.
33. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH: Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2003;111:1795–1803.
34. Myant NB, Forbes SA, Day IN, Gallagher J: Estimation of the age of the ancestral arginine3500→glutamine mutation in human apoB-100. *Genomics* 1997;45:78–87.
35. Myant NB: Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia.[Erratum appears in Atherosclerosis 1994 105(2):253.] *Atherosclerosis* 1993;104:1–18.
36. Schaefer JR, Scharnagl H, Baumstark MW, et al: Homozygous familial defective apolipoprotein B-100. Enhanced removal of apolipoprotein E-containing VLDLs and decreased production of LDLs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:348–353.
37. Linton MF, Farese RV Jr, Young SG: Familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1993;34:521–541.
38. Young SG, Bertics SJ, Curtiss LK, Witztum JL: Characterization of an abnormal species of apolipoprotein B, apolipoprotein B-37, associated with familial hypobetalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1987;79:1831–1841.
39. Young SG, Bertics SJ, Curtiss LK, et al: Genetic analysis of a kindred with familial hypobetalipoproteinemia. Evidence for two separate gene defects: one associated with an abnormal apolipoprotein B species, apolipoprotein B-37; and a second associated with low plasma concentrations of apolipoprotein B-100. *J Clin Invest* 1987;79:1842–1851.
40. Young SG, Northey ST, McCarthy BJ: Low plasma cholesterol levels caused by a short deletion in the apolipoprotein B gene. *Science* 1988;241:591–593.
41. Linton MF, Pierotti V, Young SG: Reading-frame restoration with an apolipoprotein B gene frameshift mutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11431–11435.
42. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma M-E, et al: Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992;258:999–1001.
43. Ross RS, Gregg RE, Law SW, et al: Homozygous hypobetalipoproteinemia: a disease distinct from abetalipoproteinemia at the molecular level. *J Clin Invest* 1988;81:590–595.
44. Scanu AM, Aggerbeck LP, Kruski AW, et al: A study of the abnormal lipoproteins in abetalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1974;53:440–453.
45. Kayden HJ: The genetic basis of vitamin E deficiency in humans. *Nutrition* 2001;17:797–798.
46. Malloy MJ, Kane JP, Hardman DA, et al: Normotriglyceridemic abetalipoproteinemia. Absence of the B-100 apolipoprotein. *J Clin Invest* 1981;67:1441–1450.
47. Yao Z, Blackhart BD, Linton MF, et al: Expression of carboxyl-terminally truncated forms of human apolipoprotein B in rat hepatoma cells. Evidence that the length of apolipoprotein B has a major effect on the buoyant density of the secreted lipoproteins. *J Biol Chem* 1991;266:3300–3308.
48. Chiesa G, Johnson DF, Yao Z, et al: Expression of human apolipoprotein B100 in transgenic mice. Editing of human apolipoprotein B100 mRNA. *J Biol Chem* 1993;268:23747–23750.
49. Nielsen LB, McCormick SP, Pierotti V, et al: Human apolipoprotein B transgenic mice generated with 207- and 145-kilobase pair bacterial artificial chromosomes. Evidence that a distant 5′-element confers appropriate transgene expression in the intestine. *J Biol Chem* 1997;272:29752–29758.
50. McCormick SP, Ng JK, Veniant M, et al: Transgenic mice that overexpress mouse apolipoprotein B. Evidence that the DNA sequences controlling intestinal expression of the apolipoprotein B gene are distant from the structural gene. *J Biol Chem* 1996;271:11963–11970.
51. Nielsen LB, Veniant M, Boren J, et al: Genes for apolipoprotein B and microsomal triglyceride transfer protein are expressed in the heart: evidence that the heart has the capacity to synthesize and secrete lipoproteins. *Circulation* 1998;98:13–16.

52. Nielsen LB, Sullivan M, Vanni-Reyes T, et al: The DNA sequences required for apolipoprotein B expression in the heart are distinct from those required for expression in the intestine. *J MolCell Cardiol* 1999;31:695–703.
53. Boren J, Veniant MM, Young SG: Apo B100-containing lipoproteins are secreted by the heart. *J Clin Invest* 1998;101: 1197–1202.
54. Nielsen LB: Lipoprotein production by the heart: a novel pathway of triglyceride export from cardiomyocytes. *Scand J Clin Lab Invest (Suppl)* 2002;237:35–40.
55. Homanics GE, Smith TJ, Zhang SH, et al: Targeted modification of the apolipoprotein B gene results in hypobetalipoproteinemia and developmental abnormalities in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2389–2393.
56. Farese RV Jr, Ruland SL, Flynn LM, et al: Knockout of the mouse apolipoprotein B gene results in embryonic lethality in homozygotes and protection against diet-induced hypercholesterolemia in heterozygotes. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995;92:1774–1778.
57. Huang LS, Voyiaziakis E, Markenson DF, et al: apo B gene knockout in mice results in embryonic lethality in homozygotes and neural tube defects, male infertility, and reduced HDL cholesterol ester and apo A-I transport rates in heterozygotes. *J Clin Invest* 1995;96:2152–2161.
58. Raabe M, Flynn LM, Zlot CH, et al: Knockout of the abetalipoproteinemia gene in mice: reduced lipoprotein secretion in heterozygotes and embryonic lethality in homozygotes. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998;95:8686–8691.
59. Farese RV Jr, Cases S, Ruland SL, et al: A novel function for apolipoprotein B: lipoprotein synthesis in the yolk sac is critical for maternal-fetal lipid transport in mice. *J Lipid Res* 1996;37:347–360.
60. Terasawa Y, Cases SJ, Wong JS, et al: Apolipoprotein B-related gene expression and ultrastructural characteristics of lipoprotein secretion in mouse yolk sac during embryonic development. *J Lipid Res.* 1999;40:1967–1977.
61. Young SG, Cham CM, Pitas RE, et al: A genetic model for absent chylomicron formation: mice producing apolipoprotein B in the liver, but not in the intestine. *J Clin Invest* 1995;96:2932–2946.
62. Callow MJ, Rubin EM: Site-specific mutagenesis demonstrates that cysteine 4326 of apolipoprotein B is required for covalent linkage with apolipoprotein(a) *in vivo*. *J Biol Chem* 1995;270:23914–23917.
63. McCormick SP, Ng JK, Cham CM, et al: Transgenic mice expressing human ApoB95 and ApoB97. Evidence that sequences within the carboxyl-terminal portion of human apoB100 are important for the assembly of lipoprotein. *J Biol Chem* 1997;272:23616–23622.
64. Cheesman EJ, Sharp RJ, Zlot CH, et al: An analysis of the interaction between mouse apolipoprotein B100 and apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 2000;275:28195–28200.
65. Sparks JD, Sparks CE: Insulin modulation of hepatic synthesis and secretion of apolipoprotein B by rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1990;265:8854–8862.
66. Sparks JD, Zolfaghari R, Sparks CE, et al: Impaired hepatic apolipoprotein B and E translation in streptozotocin diabetic rats. *J ClinInvest* 1992;89:1418–1430.
67. Pan M, Liang JS, Fisher EA, Ginsberg HN: Inhibition of translocation of nascent apolipoprotein B across the endoplasmic reticulum membrane is associated with selective inhibition of the synthesis of apolipoprotein B. *J Biol Chem* 2000;275:27399–27405.
68. Avramoglu RK, Adeli K: Hepatic regulation of apolipoprotein B. *Rev Endocr Metabol Disord* 2004;5:293–301.
69. Pontrelli L, Sidiropoulos KG, Adeli K: Translational control of apolipoprotein B mRNA: regulation via cis elements in the 5′ and 3′ untranslated regions. *Biochemistry* 2004;43:6734–6744.
70. Boström K, Wettesten M, Borén J, et al: Pulse-chase studies of the synthesis and intracellular transport of apolipoprotein B-100 in Hep G2 cells. *J Biol Chem* 1986;261:13800–13806.
71. Borchardt RA, Davis RA: Intrahepatic assembly of very-low-density lipoproteins. Rate of transport out of the endoplasmic reticulum determines rate of secretion. *J Biol Chem* 1987;262:16394–16402.
72. Fisher EA, Ginsberg HN: Complexity in the secretory pathway: the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Biol Chem* 2002;277:17377–17380.
73. Yao Z, Tran K, McLeod RS: Intracellular degradation of newly synthesized apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1997;38:1937–1953.
74. Chuck SL, Yao Z, Blackhart BD, et al: New variation on the translocation of proteins during early biogenesis of apolipoprotein B. *Nature* 1990;346:382–385.
75. Pease RJ, Harrison GB, Scott J: Cotranslocational insertion of apolipoprotein B into the inner leaflet of the endoplasmic reticulum. *Nature* 1991;353:448–450.
76. Liang J, Wu X, Jiang H, et al:. Translocation efficiency, susceptibility to proteasomal degradation, and lipid responsiveness of apolipoprotein B are determined by the presence of beta sheet domains. *J Biol Chem* 1998;273:35216–35221.
77. Yamaguchi J, Conlon DM, Liang JJ, et al: Translocation efficiency of apolipoprotein B is determined by the presence of beta-sheet domains, not pause transfer sequences. *J Biol Chem* 2006;281:27063–27071.
78. Benoist F, Grand-Perret T: ApoB-100 secretion by HepG2 cells is regulated by the rate of triglyceride biosynthesis but not by intracellular lipid pools. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1229–1235.
79. Lapierre LR, Currie DL, Yao Z, et al: Amino acid sequences within the beta1 domain of human apolipoprotein B can mediate rapid intracellular degradation. *J Lipid Res* 2004;45:366–377.
80. Benoist F, Grand-Perret T: Co-translational degradation of apolipoprotein B100 by the proteasome is prevented by microsomal triglyceride transfer protein. Synchronized translation studies on HepG2 cells treated with an inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein. *J Biol Chem* 1997;272:20435–20442.
81. Yeung SJ, Chen SH, Chan L: Ubiquitin-proteasome pathway mediates intracellular degradation of apolipoprotein B. *Biochemistry* 1996;35:13843–13848.
82. Fisher EA, Zhou M, Mitchell DM, et al: The degradation of apolipoprotein B100 is mediated by the ubiquitin-proteasome pathway and involves heat shock protein 70. *J Biol Chem* 1997;272:20427–20434.
83. Gusarova V, Caplan AJ, Brodsky JL, Fisher EA: Apoprotein B degradation is promoted by the molecular chaperones hsp90 and hsp70. *J Biol Chem* 2001;276:24891–24900.
84. Zhou M, Fisher EA, Ginsberg HN: Regulated Co-translational ubiquitination of apolipoprotein B100. A new paradigm for proteasomal degradation of a secretory protein. *J Biol Chem* 1998;273:24649–24653.
85. Huang XF, Shelness GS: Efficient glycosylation site utilization by intracellular apolipoprotein B. Implications for proteasomal degradation. *J Lipid Res* 1999;40:2212–2222.
86. Liang J-S, Kim T, Fang S, et al: Overexpression of the tumor autocrine motility factor receptor Gp78, a ubiquitin protein ligase, results in increased ubiquitinylation and decreased secretion of apolipoprotein B100 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 2003;278: 23984–23988.
87. Zhang J, Herscovitz H: Nascent lipidated apolipoprotein B is transported to the Golgi as an incompletely folded intermediate as probed by its association with network of endoplasmic reticulum molecular chaperones, GRP94, ERp72, BiP, calreticulin, and cyclophilin B. *J Biol Chem* 2003;278:7459–7468.
88. Chen Y, Le Caherec F, Chuck SL: Calnexin and other factors that alter translocation affect the rapid binding of ubiquitin to apoB in the Sec61 complex. *J Biol Chem* 1998;273:11887–11894.
89. Rashid KA, Hevi S, Chen Y, et al: A proteomic approach identifies proteins in hepatocytes that bind nascent apolipoprotein B. *J Biol Chem* 2002;277:22010–22017.
90. Hevi S, Chuck SL: Ferritins can regulate the secretion of apolipoprotein B. *J Biol Chem* 1924;278:31924–31929.
91. Oyadomari S, Yun C, Fisher EA, et al: Cotranslocational degradation protects the stressed endoplasmic reticulum from protein overload. *Cell* 2006;126:727–739.
92. Fisher EA, Pan M, Chen X, et al: The triple threat to nascent apolipoprotein B. Evidence for multiple, distinct degradative pathways. *J Biol Chem* 2001;276:27855–27863.
93. Pan M, Cederbaum AI, Zhang Y-L, et al: Lipid peroxidation and oxidant stress regulate hepatic apolipoprotein B degradation and VLDL production. *J Clin Invest* 2004;113:1277–1287.
94. Cardozo C, Wu X, Pan M, et al: The inhibition of microsomal triglyceride transfer protein activity in rat hepatoma cells promotes proteasomal and nonproteasomal degradation of apoprotein b100. *Biochemistry* 2002;41:10105–10114.



95. Jiang X-C, Li Z, Liu R, et al: Phospholipid transfer protein deficiency impairs apolipoprotein-B secretion from hepatocytes by stimulating a proteolytic pathway through a relative deficiency of vitamin E and an increase in intracellular oxidants. *J Biol Chem* 2005;280:18336–18340.
96. Gillian-Daniel DL, Bates PW, Tebon A, Attie AD: Endoplasmic reticulum localization of the low-density lipoprotein receptor mediates presecretory degradation of apolipoprotein B. *Proc Nat Acad Sci USA* 2002;99:4337–4342.
97. Qiu W, Kohen-Avramoglu R, Rashid-Kolvear F, et al: Overexpression of the endoplasmic reticulum 60 protein ER-60 downregulates apoB100 secretion by inducing its intracellular degradation via a nonproteasomal pathway: evidence for an ER-60-mediated and pCMB-sensitive intracellular degradative pathway. *Biochemistry* 2004;43:4819–4831.
98. Olofsson SO, Boren J: Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med* 2005;258:395–410.
99. Mitchell DM, Zhou M, Pariyarath R, et al: Apoprotein B100 has a prolonged interaction with the translocon during which its lipidation and translocation change from dependence on the microsomal triglyceride transfer protein to independence. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998;95:14733–14738.
100. Olofsson SO, Asp L, Boren J: The assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:341–346.
101. Rustaeus S, Lindberg K, Stillemark P, et al: Assembly of very-low-density lipoprotein: a two-step process of apolipoprotein B core lipidation. *J Nutr* 1999;129:463S–466S.
102. Asp L, Claesson C, Boren J, Olofsson SO: ADP-ribosylation factor 1 and its activation of phospholipase D are important for the assembly of very-low-density lipoproteins. *J Biol Chem* 2000;275:26285–26292.
103. Gordon DA, Jamil H, Sharp D, et al: Secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins from HeLa cells is dependent on expression of the microsomal triglyceride transfer protein and is regulated by lipid availability. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7628–7632.
104. Gordon DA, Jamil H, Gregg RE, et al: Inhibition of the microsomal triglyceride transfer protein blocks the first step of apolipoprotein B lipoprotein assembly but not the addition of bulk core lipids in the second step. *J Biol Chem* 1996;271:33047–33053.
105. Wang Y, McLeod RS, Yao Z: Normal activity of microsomal triglyceride transfer protein is required for the oleate-induced secretion of very-low-density lipoproteins containing apolipoprotein B from McA-RH7777 cells. *J Biol Chem* 1997;272: 12272–12278.
106. Yamaguchi J, Gamble MV, Conlon D, et al: The conversion of apoB100 low-density lipoprotein/high-density lipoprotein particles to apoB100 very-low-density lipoproteins in response to oleic acid occurs in the endoplasmic reticulum and not in the Golgi in McA RH7777 cells. *J Biol Chem* 2003;278: 42643–42651.
107. Tran K, Thorne-Tjomsland G, DeLong CJ, et al: Intracellular assembly of very-low-density lipoproteins containing apolipoprotein B100 in rat hepatoma McA-RH7777 cells. *J Biol Chem* 2002;277:31187–31200.
108. Boström K, Borén J, Wettesten M, et al: Studies on the assembly of apo B-100-containing lipoproteins in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1988;263:4434–4442.
109. Dixon JL, Ginsberg HN: Regulation of hepatic secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins: information obtained from cultured liver cells. *J Lipid Res* 1993;34:167–179.
110. Valyi-Nagy K, Harris C, Swift LL: The assembly of hepatic very-low-density lipoproteins: evidence of a role for the Golgi apparatus. *Lipids* 2002;37:879–884.
111. Shoulders CC, Stephens DJ, Jones B: The intracellular transport of chylomicrons requires the small GTPase, Sar1b. *Curr Opini Lipidol* 2004;15:191–197.
112. Gusarova V, Brodsky JL, Fisher EA: Apolipoprotein B100 exit from the endoplasmic reticulum (ER) is COPII-dependent, and its lipidation to very-low-density lipoprotein occurs post-ER. *J Biol Chem* 2003;278:48051–48058.
113. Siddiqi SA, Gorelick FS, Mahan JT, Mansbach CM 2nd: COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the pre-chylomicron transport vesicle. *J Cell Sci* 2003;116:415–427.
114. Bensadoun A: Lipoprotein lipase. *Annu Rev Nutr* 1991;11: 217–237.
115. Kern PA: Lipoprotein lipase and hepatic lipase. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:162–169.
116. Broedl UC, Maugeais C, Millar JS, et al: Endothelial lipase promotes the catabolism of ApoB-containing lipoproteins. *Circ Res* 2004;94:1554–1561.
117. Ehnholm C, Mahley RW, Chappell DA, et al: Role of apolipoprotein E in the lipolytic conversion of β-very-low-density lipoproteins to low-density lipoproteins in type III hyperlipoproteinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:5566–5570.
118. Mahley RW, Rall SC Jr: Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic Basis of Inherited Disease. *New York, McGraw-Hill*, 1995.
119. Brunzell JD: Familial lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. *New York, McGraw Hill*, 1995.
120. Brasaemle DL, Cornely-Moss K, Bensadoun AA: Hepatic lipase treatment of chylomicron remnants increases exposure of apolipoprotein E. *J Lipid Res* 1993;34:455–465.
121. Bradley WA, Hwang S-LC, Karlin JB, et al: Low-density lipoprotein receptor binding determinants switch from apolipoprotein E to apolipoprotein B during conversion of hypertriglyceridemic very-low-density lipoprotein to low-density lipoproteins. *J Biol Chem* 1984;259:14728–14735.
122. Badellino KO, Rader DJ: The role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:392–395.
123. Broedl UC, Jin W, Fuki IV, et al: Structural basis of endothelial lipase tropism for HDL. *FASEB J* 2004;18:1891–1893.
124. Broedl UC, Jin W, Rader DJ: Endothelial lipase: a modulator of lipoprotein metabolism upregulated by inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2004;14:202–206.
125. Jin W, Millar JS, Broedl U, et al: Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels *in vivo*. *J Clin Invest* 2003;111:357–362.
126. deLemos AS, Wolfe ML, Long CJ, et al: Identification of genetic variants in endothelial lipase in persons with elevated high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation* 2002;106: 1321–1326.
127. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, Rader DJ: Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis. *PLoS Med* 2006;3:e22 (0245–0252).
128. Carlson LA, Ballantyne D: Changing relative proportions of apolipoproteins CII and CIII of very-low-density lipoproteins in hypertriglyceridaemia. *Atherosclerosis* 1976;23:563–568.
129. Miller NE, Rao SN, Alaupovic P, et al: Familial apolipoprotein CII deficiency: plasma lipoproteins and apolipoproteins in heterozygous and homozygous subjects and the effects of plasma infusion. *Eur J Clin Invest* 1981;11:69–76.
130. Pennacchio LA, Rubin EM: Apolipoprotein A5, a newly identified gene that affects plasma triglyceride levels in humans and mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:529–534.
131. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al: Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum Mol Genet* 2002;11:3031–3038.
132. Young SG, Davies BS, Fong LG, et al: GPIHBP1: an endothelial cell molecule important for the lipolytic processing of chylomicrons. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:389–396.
133. Beigneux AP, Davies BS, Gin P, et al: Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab* 2007;5:279–291.
134. Inaba T, Matsuda M, Shimamura M, et al: Angiopoietin-like protein 3 mediates hypertriglyceridemia induced by the liver X receptor. *J Biol Chem* 2003;278:21344–21351.
135. Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, et al: The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. *J Biol Chem* 2006;281:934–944.
136. Koster A, Chao YB, Mosior M, et al: Transgenic angiopoietin-like (angptl)4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology* 2005;146:4943–4950.

137. Ge H, Cha JY, Gopal H, et al: Differential regulation and properties of angiopoietin-like proteins 3 and 4. *J Lipid Res* 2005;46:1484–1490.
138. Hussain MM, Mahley RW, Boyles JK, et al: Chylomicron-chylomicron remnant clearance by liver and bone marrow in rabbits. Factors that modify tissue-specific uptake. *J Biol Chem* 1989;264:9571–9582.
139. Rubinsztein DC, Cohen JC, Berger GM, et al: Chylomicron remnant clearance from the plasma is normal in familial hypercholesterolemic homozygotes with defined receptor defects. *J Clin Invest* 1990;86:1306–1312.
140. Kita T, Goldstein JL, Brown MS, et al: Hepatic uptake of chylomicron remnants in WHHL rabbits: a mechanism genetically distinct from the low-density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:3623–3627.
141. Ishibashi S, Herz J, Maeda N, et al: The two-receptor model of lipoprotein clearance: tests of the hypothesis in "knock-out" mice lacking the low-density lipoprotein receptor, apolipoprotein E, or both proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4431–4435.
142. Rohlmann A, Gotthardt M, Hammer RE, Herz J: Inducible inactivation of hepatic LRP gene by cre-mediated recombination confirms role of LRP in clearance of chylomicron remnants. *J Clin Invest* 1998;101:689–695.
143. Willnow TE, Sheng Z, Ishibashi S, Herz J: Inhibition of hepatic chylomicron remnant uptake by gene transfer of a receptor antagonist. *Science* 1994;264:1471–1474.
144. Ji Z-S, Fazio S, Lee Y-L, Mahley RW: Secretion-capture role for apolipoprotein E in remnant lipoprotein metabolism involving cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem* 1994;269:2764–2772.
145. Linton MF, Atkinson JB, Fazio S: Prevention of atherosclerosis in apoE deficient mice by bone marrow transplantation. *Science* 1995;267:1034–1037.
146. Linton MF, Hasty AH, Babaev VR, Fazio S: Hepatic ApoE expression is required for remnant lipoprotein clearance in the absence of the low-density lipoprotein receptor. *J Clin Invest* 1998;101:1726–1736.
147. Davis RA, Engelhorn SC, Pangburn SH, et al: Very-low-density lipoprotein synthesis and secretion by cultured rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1979;254:2010–2016.
148. Fazio S, Yao Z, McCarthy BJ, Rall SC Jr: Synthesis and secretion of apolipoprotein E occur independently of synthesis and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1992;267:6941–6945.
149. Fazio S, Linton MF, Hasty AH, Swift LL: Recycling of apolipoprotein E in mouse liver. *J Biol Chem* 1999;274:8247–8253.
150. Heeren J, Weber W, Beisiegel U: Intracellular processing of endocytosed triglyceride-rich lipoproteins comprises both recycling and degradation. *J Cell Sci* 1999;112(Pt 3):349–359.
151. Swift LL, Farkas MH, Major AS, et al: A recycling pathway for resecretion of internalized apolipoprotein E in liver cells. *J Biol Chem* 2001;276:22965–22970.
152. Fazio S, Linton MF, Swift LL: The cell biology and physiologic relevance of ApoE recycling. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:23–30.
153. MacArthur JM, Bishop JR, Stanford KI, et al: Liver heparian sulfate proteoglycans mediate clearance of triglyceride-rich lipoproteins independently of LDL receptor family members. *J Clin Invest* 2007;117:153–164.
154. Stolt PC, Bock HH: Modulation of lipoprotein receptor functions by intracellular adaptor proteins. *Cell Signal* 2006;18:1560–1571.
155. Jones C, Garuti R, Michaely P, et al: Disruption of LDL but not VLDL clearance in autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 2007;117:165–174.
156. Mahley RW, Huang Y: Atherogenic remnant lipoproteins: role for proteoglycans in trapping, transferring, and internalizing. *J Clin Invest* 2007;117:94–98.
157. Kastelein JJP, Wedel MK, Baker BF, et al: Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006;114:1729–1735.
158. Wetterau JR, Gregg RE, Harrity TW, et al: An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits. *Science* 1998;282:751–754.
159. Chandler CE, Wilder DE, Pettini JL, et al: CP-346086: an MTP inhibitor that lowers plasma cholesterol and triglycerides in experimental animals and in humans. *J Lipid Res* 2003;44:1887–1901.
160. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, et al: Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res* 2007;48:763–767.
161. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al: Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2007;356:148–156.
162. Spann NJ, Kang S, Li AC, et al: Coordinate transcriptional repression of liver fatty acid-binding protein and microsomal triglyceride transfer protein blocks hepatic very-low-density lipoprotein secretion without hepatosteatosis. *J Biol Chem* 2006;281:33066–33077.

第 3 章

胆固醇和其他甾醇类的吸收和排泄

David Q-H Wang 和 David E. Cohen

引言

胆固醇的作用对哺乳动物细胞至关重要，它是细胞膜结构的主要组成部分，也是其他甾醇类生物合成的重要原料。甾醇类包括性激素如雌二醇、孕酮、雄甾酮以及睾酮；此外，甾醇类还包括肾上腺皮质激素如醛固酮和皮质酮、胆酸和维生素D。因为机体所需的饮食中和重吸收的胆汁胆固醇均由小肠供应，小肠是维持胆固醇稳态的重要器官。饮食胆固醇增加时可以使大多数人的血浆胆固醇浓度升高。因血浆胆固醇浓度增加是心血管疾病的重要危险因素，大量的人体和动物实验集中研究了肠道胆固醇吸收过程中的细胞、物理化学和遗传性的决定因素[1]。

根据国家胆固醇教育计划（the National Cholesterol Education Program，NCEP）成人治疗组（Adult Treatment Panel，ATP）的第三份指南[2]，以及2004年更新的美国AHA/ACC建议[3-5]，不良心血管事件高风险患者的低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇的控制靶目标降低至<100mg/dl或<70mg/dl。这样一来需要强化降脂治疗的患者就显著增加了。因LDL中携带的胆固醇来源于重新合成或是从饮食中吸收，因而更好地理解肠道胆固醇的吸收机制将有助于发现防治心血管疾病的新方法。

饮食和胆汁中来源的肠道脂质的理化特性和组成

动物和植物中的脂质为有机化合物，包含大量脂肪族和（或）芳香族碳水化合物成分。他们的物理特性相同，可溶于非极性溶剂而不溶于水。脂质分为可皂化和不可皂化两大类。其中，可皂化脂质至少包含一个酯键，在强酸或强碱下可以被水解。水解作用将一个可皂化脂质分解为两个或更多的小分子。“甾醇”即指任何不可皂化的类固醇酒精，包含有8～10个碳原子组成的脂肪侧链以及位于羧基端的一个羟基基团。“烯醇”通常指具有一个或多个核心双键的甾醇，而甾烷醇通常指无双键的饱和核心。

可皂化脂质中的酯键对肠上皮细胞的脂质转运十分重要，它参与构成小肠绒毛内层吸收细胞的单层脂膜。如胆固醇只微溶于水但在细胞膜中高度可溶，类固醇核心嵌于脂质双层中，而唯一的羟基则与极性水环境反应。胆固醇羧基端的脂肪酸脂化显著降低了分子的极性，所产生的胆固醇酯不溶于水但在脂蛋白核心中的溶解性增加了。以下会讨论到，酶催化的酯化反应在胆固醇吸收的分子和细胞机制中起关键作用。相反，非皂化脂质不被水解成小分子。

小肠肠腔内的脂质来源于胆汁、饮食以及从小肠内层脱落的细胞。如

图3-1所示，胆酸、磷脂和胆固醇是胆汁中的三类主要的脂质。尽管胆汁不含有任何消化酶，但胆酸和磷脂在促进小肠上皮细胞的消化和吸收方面起关键作用。

胆酸是来源于肝胆固醇的一类密切相关的酸化甾醇。胆酸几乎占了正常人体胆汁液体体积的2/3。常见的胆酸含有四个融合的碳氢环构成的有极性羟基功能的类固醇核心和一个与甘氨酸或牛磺酸以氨基键相连的脂肪侧链。因侧链上离子化的羧化物或磺酸基团使其具有水溶性，胆酸被归为可溶性的两亲性脂质。普通胆酸在类固醇核心中的羟基基团的数量和极性方向各不相同。胆酸的亲水面是羟基基团和甘氨酸或牛磺酸侧链，而其疏水面是类固醇核心环。因同时具有亲水性和疏水性表面，胆酸是高度可溶的、类去

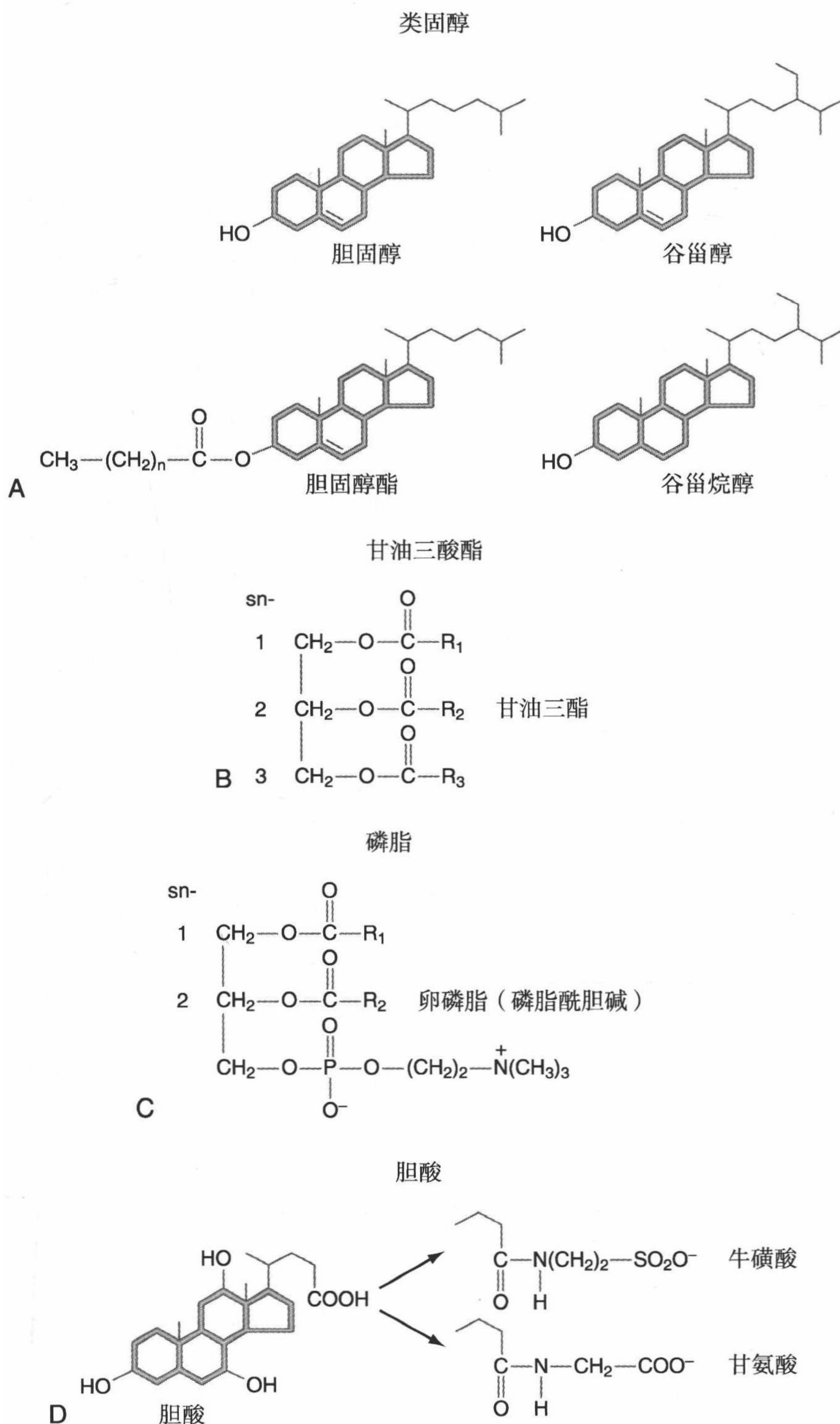


图3-1 常见的饮食和胆汁脂质的化学结构. *A*，胆固醇是动物组织和肠腔中最常见的类固醇。其与第三个碳键相连的羟基团可以与脂肪酸分子的羧基团反应形成胆固醇酯。植物类固醇（如β谷甾醇和β谷甾烷醇）在自然界中存在，它们的化学结构与胆固醇非常相似，但侧链上有一些结构上的修饰。*B*，甘油三酯是甘油的三酯形式，甘油分子的三个羟基均与一个脂肪酸的羧基反应形成甘油三酯分子。R1、R2、R3是分别位于立体结构中sn-1、sn-2和sn-3位的脂肪酸。*C*，磷脂亦为甘油衍生物，包含一个磷酯功能基团和离子电荷，如卵磷脂（磷脂酰胆碱）是人胆汁中主要的磷脂。通常卵磷脂的sn-1位有一个酯化的饱和脂肪酸，而sn-2位为一个酯化的不饱和脂肪酸。*D*，胆酸是肝中来源于胆固醇合成的一类密切相关的酸性类固醇。常见的胆酸是胆固醇的主要肝代谢产物，包含一个由具有极性羟基功能的四个融合的碳氢环构成的类固醇核心，以及一个与牛磺酸或甘氨酸以氨基键相连的脂肪侧链。

污剂的亲水性分子。液态中低浓度时，胆酸以单体存在，而高于特定浓度时，即当超过临界胶束浓度（critical micellar concentration，CMC）时胆酸自发形成带阴离子电荷的球状聚集称为胶束[6]。正常生理状态下，依胆汁酸种类、离子强度和组成，以及其他脂质成分的类型和浓度的不同，胆酸的CMC值可为1～20mmol。因胆汁在胆道中是逐步被浓缩的，胆汁酸的浓度最终会超过它的CMC值。这时，胆汁中的胆汁酸可以形成胶束。通过在胆汁中形成混合胶束，胆汁酸胶束可以溶解其他类型的脂质如胆固醇和磷脂。胆汁酸的清除能力很大程度上取决于该分子的类固醇核心周围的羟基基团的分布和极性方向，通常称之为疏水性。胆酸的疏水性可以用高效液相色谱分析方法进行定量，产生的相对数值可以预测每个胆酸的生物学效应[7]。胆酸的理化特性取决于侧链功能基团的天然和离子化状态。通常来讲，甘氨酸偶联物的疏水性较牛磺酸强。人胆汁中95%以上的胆酸是5β、C-24羟化类固醇，以氨基与牛磺酸或甘氨酸连接。胆汁中这些连接的牛磺酸和甘氨酸的比例约为1：3。

初级胆酸是胆固醇在肝中的代谢产物，由具有三个羟基基团的胆酸盐和具有两个羟基基团的鹅脱氧胆酸组成。二级胆酸由初级胆酸经回肠和结肠的肠道细菌作用生成，形成具有两个羟基基团的脱氧胆酸盐和去氧胆酸盐，以及单个羟基基团的石胆酸盐。其中最重要的反应是初级胆酸的7α脱羧基作用，由胆酸盐生成脱氧胆酸盐，由鹅脱氧胆酸盐生成石胆酸盐。另一个重要的反应是鹅脱氧胆酸盐的7α脱氢作用形成7α-氧化石胆酸盐。这种胆酸并不在胆汁中积聚而是代谢为“四级”胆酸，经肝或细菌作用形成鹅脱氧胆酸（主要在肝）或它的7β差向异构体去氧胆酸（主要经结肠细菌）[8]。

磷脂是甘油的衍生物，包含一个磷酸盐酯功能基团和离子电荷（见图3-1）。每天约有10～20g胆汁磷脂进入肠道，而每日只有1～2g的磷脂来源于饮食中。人胆汁中的主要磷脂为卵磷脂（磷脂酰胆碱），约占总磷脂的95%。卵磷脂不溶于水具有两亲性，有亲水的两性离子磷酸胆碱头部和疏水的由两个长链脂肪酰基链构成的尾部。其余部分由脑磷脂（磷脂酰乙醇胺）和少量鞘磷脂构成。胆汁中磷脂占总脂质的15%～25%。与天然磷脂相似，胆汁中卵磷脂是多种分子的复合体。Sn-1位被饱和脂肪酸酰基链脂化16：0（～75%）和18：0（<20%），剩余的由少量的单不饱和脂肪酸sn-1位16：1或18：1组成。人胆汁中卵磷脂的主要分子为16：0～18：2（40%~60%），16：0～18：1（5%～25%），18：0～18：2（1%～16%）以及16：0～20：4（1%～10%）。卵磷脂主要在肠上皮细胞内质网内由二酰甘油经胞苷脱磷酸胆碱途径合成，尽管肝输出胆汁酸的量变化非常大，胆汁中卵磷脂与少量磷脂类的比例通常是固定的。

胆固醇是动物组织和肠腔内分布最广泛的类固醇。它很难溶于水，胆固醇的胆甾烯核心在C-5和C-6核心为双键，在第三位碳原子与羟基相连（见图3-1）。同时包含有C-10和C-13位的aguilar甲基基团，C-8位的氢原子，C-17位的β折叠侧链。C-9和C-14位的氢原子为α构像。

植物类固醇（植物甾醇类）指来源于植物的一大类固醇类，如图3-1所示。植物类固醇天然存在，也大量存在于动物肠道内，其结构与胆固醇相似（如Δ^5双键，3β-羟基，但有侧链的修饰）。如同动物的胆固醇，植物类固醇对植物的重要性也是至关重要的，在细胞膜功能上起关键作用。最多见的植物类固醇是谷甾醇和菜油固醇，分别为24-乙烷基和24-甲基胆固醇类似物。这些植物类固醇可以在饮食中摄入并可被肠道吸收。但是，人血浆中植物类固醇的含量非常不稳定。有一些特殊的类固醇，如菜籽甾醇和异岩藻甾醇可能也来源于甲壳类动物。

甘油三酯是主要的饮食脂质，主要有两个来源：动物脂肪如奶油、牛肉、家禽、猪肉、乳酪和牛奶脂肪；植物油如玉米、花生、橄榄、红花、向日葵、油菜籽和大豆。甘油三酯是甘油的三酯化物。甘油分子的每一个羟基（OH）均与一个脂肪酸分子的羧基（COOH）形成一个酯键，构成甘油三酯（见图3-1）。大多数饮食中甘油三酯均含有长链脂肪酸，包括单不饱和油酸（18：1）和饱和棕榈酸（16：0）。动物脂肪与植物脂肪不同点是饱和和不饱和脂肪酸的相对含量不同。动物脂肪的不饱和脂肪酸的含量通常不超过50%～60%，而植物脂肪则含有80%以上的不饱和脂肪酸。甘油三酯可分为单纯和复合甘油三酯两大类。单纯甘油三酯中，三个相同的脂肪酸酯化连接于甘油分子上，而复合甘油三酯中，三个与甘油分子酯化的脂肪酸各不相同。通常来讲，天然存在的甘油三酯是复合甘油三酯。西方饮食中脂肪所占能量高达50%的总卡路里（如每天100～160g）。而在饮食脂肪中，甘油三酯供能占脂肪总能量的90%。其他脂肪如磷脂只产生少量的卡路里。

肠道类固醇的来源

进入小肠可被吸收的胆固醇主要有三种来源：食物、胆汁和脱落的肠道上皮。西方饮食中胆固醇的平均摄入量为每天300～500mg。而西方饮食中主要的类固醇就是胆固醇，并且主要来源于动物肉类。某些饮食中胆固醇以酯化的形式存在。肠道的任何胆固醇酯必须被胰腺胆固醇脂酶去酯化才能被吸收。植物和蔬菜也含有少量的胆固醇。植物胆固醇约占饮食总类固醇的20%～25%。西方饮食构成比中植物胆固醇平均摄入量约为每天75～170mg。尽管植物胆固醇的类型和比例很大程度上取决于饮食种类，但β-谷固醇是最重要的且是主要的植物类固醇。

胆汁每天运送800～1200mg的胆固醇至肠道，其量约为饮食摄入的2～3倍。在胆汁中，胆固醇全部为非酯化形式，约占胆汁总类固醇的95%。剩余的5%的类固醇是胆固醇前体及来源于食物、动物和贝类的饮食类固醇。因此，胆汁每日大概提供40～60mg的非胆固醇类固醇。这些分子的形式和组成是多变的且高度依赖于饮食种类。例如，常规饮食（无甲壳类）下，非胆固醇类固醇的成分不超过5%，其类固醇类型和构成为胆甾烷醇（1.5%）、谷固醇（1.2%）、芸苔甾醇（0.7%）、烯胆烷醇（0.6%）、24-亚甲基胆固醇（0.1%）、豆甾醇（0.1%）、芜菁甾醇（0.1%）以及异岩藻甾醇（0.03%）。如果摄入高贝类饮食时，胆汁中贝类胆固醇的含量增加约占总类固醇的5%～10%。

肠腔内胆固醇的第三个来源是肠道黏膜上皮产物，约提供每日300mg的胆固醇。以下将会讲到，尽管全部长度的小肠都可以吸收肠腔内胆固醇，最主要的胆固醇吸收部位是上段小肠，即十二指肠和近端空肠。因肠道上皮的脱落发生于整个肠道，而胆固醇吸收局限于近端小肠，所以肠黏膜上皮细胞脱落应不是胆固醇吸收的主要来源。

即使肠道细菌大量增生时，人小肠中细菌细胞壁的脂质不到1mg。因此肠道细菌不是内源性类固醇吸收的主要来源。

肠道胆固醇吸收的分子机制

肠道胆固醇的吸收是肠腔内胆固醇转运入肠道或胸导管淋巴结的过程。相反，肠道胆固醇的摄入指的是胆固醇从肠腔进入肠道吸收细胞。肠道胆固醇吸收是一个被多种基因调控的复杂过程，如图3-2所示[1]。

肠腔内脂质消化

脂质消化开始于胃，开始时胃内食物是唾液和胃液酶的混合物，十二指肠前脂酶和蠕动的乳化作用可以部分消化脂肪。胃部也可以调节胃内食糜至十二指肠的运送，在十二指肠内与胆汁和胰液混合。进食后胰腺分泌入肠道的主要脂酶和蛋白包括羧酸酯酶（carboxyl ester lipase，CEL）、胰甘油三酯脂酶、1B类磷脂酶A2，以及胰脂酶相关蛋白-1和-2[1]。因只有非酯化胆固醇可以被整合入胆汁酸-磷脂胶束并转运至肠上皮细胞刷状缘，脂酶介导的胆固醇酯的去酯化是关键步骤。但是，肠道内非酯化胆固醇（主要为胆汁来源）远多于饮食中的酯化胆固醇（<15%饮食胆固醇）。因此，抑制或缺乏某些胰腺脂肪分解酶活性可能不会导致胆固醇吸收的明显降低。这可以部分解释靶基因敲除小鼠羧酸酯酶（CEL）不能或只能很小量地抑制肠道胆固醇吸收的原因[9,10]。但是在胰腺甘油三酯酯酶敲除小鼠中肠腔内甘油三酯水解活性的缺乏可以显著降低饮食胆固醇的吸收，而甘油三酯的消化和吸收则不受影响[11]。1B类磷脂酶A2的调节作用，以及胰腺脂酶相关蛋白-1和-2在肠道胆固醇吸收方面的作用仍未明确。

甘油三酯的消化也开始于胃，其关键的消化酶是唾液腺分泌的舌脂酶和胃黏膜分泌的胃脂酶。人主要表达胃脂酶，而哺乳动物主要表达舌脂酶。人胃脂酶与哺乳动物的舌脂酶有许多特点相同。两种酶最佳活性的pH都是3～6，水解中链甘油三酯的活性强于长链甘油三酯[12,13]。这些脂酶倾向于水解sn-3位脂肪酸产生甘油二酯，而与该部位的脂肪酸无关。但是，这两种脂酶并不水解磷脂或胆固醇酯[12,14]。胃内舌脂酶和胃脂酶对甘油三酯的水解在脂质消化中起非常重要的作用。支持这一重要作用的证据是，观察显示囊性纤维化的患者仍可以吸收饮食甘油三酯，尽管其胰腺脂酶分泌显著或完全被抑制[15,16]。胃也是饮食脂肪机械性乳化的重要部位，而该乳化作用是胰腺脂酶发挥充分水解作用的重要先决条件。胃内酸脂酶介导生成的甘油二酯和脂肪酸，以及饮食中正常存在的磷脂可以促进乳化作用。

乳化脂质进入小肠形成直径小于500nm的小脂滴。胆汁和胰液的共同作用可以改变上段小肠内乳化脂质的化学和物理性质。胰脂酶作用于油-水界面，

图3-2 肠腔内，胆固醇的胶团溶解促进胆固醇通过吸收细胞表面扩散屏障的转运。胆酸存在时，大量类固醇分子被运送至液-膜交界面，胆固醇摄取率显著增加。新发现的一种类固醇内流转运子，NPC1L1蛋白（Niemann-Pick C1-like 1）位于肠上皮细胞顶端膜上，可以促进类固醇通过肠上皮细胞刷状缘膜的被动扩散而增加胆固醇（Ch）的摄取。相反，ATP结合盒转运子G5（ABCG5）和ABCG8促进胆固醇和植物类固醇从肠上皮细胞至肠腔内的主动外流和排泄。肝X受体-α（LXRα）可能在高胆固醇饮食后ABCG5和ABCG8基因表达的上调中起重要作用。NPC1L1、ABCG5和ABCG8的协同调节作用对于胆固醇从肠腔至淋巴结的调节十分重要。肠上皮细胞内吸收的胆固醇，以及由醋酸盐经3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶（HMGCR）作用新合成的胆固醇可以被酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶（ACAT2）酯化成胆固醇酯（CE）。脂肪酸（FA）和单酰甘油（MG）被异化转运子摄取入肠上皮细胞内。经脂肪酸结合蛋白（FABP）辅助，FA和MG被转运入光滑内质网（SER）中，被用于合成二酰甘油（DG）和甘油三酯（TG）。葡萄糖被转运至SER以合成磷脂（PL）。所有上述脂质都参与乳糜微粒的形成，同时乳糜微粒的形成也需要脂蛋白B-48（ApoB-48）的合成和微粒体甘油三酯转移蛋白（MTTP）的活性。在淋巴结内，分泌的乳糜微粒的核心包含有甘油三酯和胆固醇酯，而颗粒的表面是单层磷脂层，主要为磷脂酰胆碱、非酯化的胆固醇和ApoB-48、ApoA-I和ApoA-IV等一些载脂蛋白。因此，肠道胆固醇的吸收是一个由多种基因调控的复杂过程。αGR，α-甘油磷酸；PA，磷脂酸。

主要水解sn-1和sn-3位的甘油三酯释放出单酰甘油和游离脂肪酸[17-20]。单酰甘油进一步被胰脂酶水解产生甘油和游离脂肪酸。偏振光学显微镜下体外观察脂肪消化过程显示，至少存在有三个时相：油相（主要是甘油三酯，部分甘油和脂肪酸）、钙皂相（钙离子和长链脂肪酸离子相），以及一个黏稠均相（单酰甘油和脂肪酸）[21]。

胰脂酶存在于胰液中，分泌的胰液中含高浓度的胰脂酶并有催化活性，可以完全消化饮食脂肪。脂肪吸收障碍只发生于严重胰腺缺陷时，这也证实了胰脂酶消化脂肪的高效性。有趣的是，纯化的胰脂酶不能有效水解一个模拟脂质混合物中的甘油三酯，而在胰液中则有高效水解作用[22,23]。这些观察促使了辅脂肪酶的发现。辅脂肪酶作为胰共脂解酶原由胰腺分泌[24]。进入小肠腔后，胰共脂解酶原从N末端切除一个五肽后被激活。虽然胆酸覆盖的甘油三酯脂滴不能直接与胰脂酶作用，但辅脂肪酶与甘油三酯液相表面的结合使脂酶可以与其脂-液界面结合，极大促进了饮食脂肪的消化[25,26]。

胆汁和饮食中磷脂的消化也发生于小肠肠腔内。胆汁中磷脂与胆酸和胆固醇一起溶于混合胶团中。肠腔中磷脂大部分溶于混合胶团但也参与甘油三酯的乳化作用。这些磷脂在sn-3位被胰腺磷脂酶A2水解，产生脂肪酸和溶血卵磷脂分子。

参与水解胆固醇酯的酶有多种，包括胆固醇酯酶、羧酯水解酶或固醇酯水解酶。人胆固醇酯酶有多种特异性，能够水解甘油三酯、胆固醇酯和磷脂[27,28]。胆固醇酯酶在胆酸，尤其是三羟基胆酸盐存在的情况下被高度活化[29]。胆固醇酯酶进入小肠后，饮食胆固醇通常与甘油三酯和磷脂一起混合于乳化脂质中。饮食中胆固醇的释出需要表面磷脂和脂质乳化颗粒核心内的甘油三酯的消化[30]。释放出的胆固

醇转移至磷脂颗粒和胆酸胶团中，并进一步转运至肠上皮细胞的刷状缘。胆固醇和溶血卵磷脂分子在被摄入肠上皮细胞前都被整合入盘状颗粒和液晶聚合颗粒中[31,32]。

胆酸的去污性对肠道脂质的摄取很关键，它们协同作用于腔内胆固醇胶团的溶解性[33-35]。单纯胆酸胶团（直径3nm）很小，热动力学稳态下聚集只能溶解少量的胆固醇。相反，磷脂、单酰甘油和游离脂肪酸高度溶于单纯胆酸胶团。因此，当与离子化和非离子化脂肪酸共存时，单酰甘油、溶血卵磷脂和胆酸可以形成混合胶团。与单纯胶团相比，混合胶团可以溶解更多的胆固醇。混合胶团体积较大，热动力稳态下聚集，直径4～8nm，其大小与胆酸和磷脂的相对比例有关。混合胶团可以介导胆固醇颗粒从静止水层向刷状缘的转运，促进肠上皮细胞对胆固醇单体的摄取[36-38]。

未溶解于混合胶团的多余的脂质在肠腔中积聚，形成主要包含胆酸、磷脂、单酰甘油和脂肪酸的稳定乳化物。脂解过程中在乳化脂滴表面，脂质消化产生的多层结构的产物形成液状结晶体[31,32]。这些液状结晶体形成囊泡样结构，为单层球形结构，包含有磷脂和胆固醇及少量的胆酸。这种囊泡（直径40～100nm）的体积明显大于单纯性或混合胶团，但远小于由多层球形结构构成的液状结晶体（直径500nm）。在胆酸存在时，液状结晶体和囊泡都是混合胶团持续形成和修饰过程中提供胆固醇和其他脂质的重要来源。肠腔内，亲水性胆酸可以消耗复合胶团，促进液状结晶体和囊泡的形成，从而降低胆固醇的溶解性[39]。胆固醇分子整合入液状结晶体或囊泡后很难被肠上皮细胞吸收。相反，疏水性胆酸显著增加胶团胆固醇的溶解性，从而加强胆固醇的吸收[39,40]。这提示疏水性胆酸比亲水性胆酸能更有效地促进胆固醇的吸收。肠腔内胆酸来源于肝分泌和从肠道的重吸收（主要为回肠），经门脉血流返回肝从而完成肠肝循环[8]。

类固醇的肠道摄取

肠道内混合胶团可以促进胆固醇通过邻近肠上皮细胞极性表面静止水层的转运，从而加强胆固醇的吸收[37]。胶团本身不能穿透细胞膜，但它促进通过肠腔-膜界面的扩散屏障的转运。覆盖在肠黏膜表面的黏液也是扩散限制屏障，主要是因为胆固醇分子在转运入肠上皮细胞前可以与表面黏蛋白广泛结合。MUC1基因编码的上皮黏蛋白的生理特性对于小鼠肠道正常摄取和吸收胆固醇是必需的，MUC1敲除小鼠的胆固醇吸收率降低了50%[41]。

胆固醇整合入胆酸胶团对于胆固醇在肠上皮细胞刷状缘的转运和吸收是必需的，但胶团胆固醇在刷状缘的摄取机制尚不清楚。其中，有一个长期以来的假设是胆固醇吸收是一个非能量依赖的被动扩散过程，胶团胆固醇与单分子胆固醇处于动态平衡中，单分子胆固醇顺浓度梯度被吸收入刷状缘细胞膜。

在确定肠道类固醇转运子的研究中的一个大的进步是编码人ATP结合盒转运子G5（ATP-binding cassette transporter G5，ABCG5）和ABCG8转运子的发现，它们是谷固醇血症的分子基础[42,43]。谷固醇血症的患者饮食谷固醇的吸收率高达20%~30%，而在正常个体的吸收仅为少量（<5%）[44-47]。有趣的是，谷固醇血症的患者存在有高胆固醇血症，因其与正常个体相比，谷固醇血症患者吸收的饮食胆固醇较多而只向胆汁排泄少量的胆固醇。基因小鼠中的研究以及体外研究已证实了ABCG5和ABCG8位于肠上皮细胞刷状缘膜的顶端以及肝细胞的微管膜上[48-50]。ABCG5和ABCG8的作用如同胆固醇和植物类固醇的高效输出泵系统。小肠内，ABCG5和ABCG8转运类固醇返回小肠腔内，而在肝，他们转运类固醇入胆汁。与这一假设相一致的是，胆固醇吸收的有效性和ABCG5和ABCG8在空回肠而非十二指肠的表达水平呈负相关[51]。这提示在生理条件下，空肠和回肠的ABCG5及ABCG8在调控胆固醇肠道吸收量上起非常重要的调节作用。一些ABCG5和ABCG8的多态性已被确定[52]，它们似乎可以中等强度地调控血浆类固醇水平。这些基因产物的活性可以部分解释为何胆固醇的肠道吸收是选择性的而植物类固醇和其他非胆固醇类固醇物质的吸收很少或不吸收。

不仅植物类固醇在小肠的吸收很少，植物类固醇还可以抑制胆固醇的吸收[53-55]。植物类固醇的疏水性比胆固醇强，可以很快置换混合胶团中的胆固醇[56-59]。这一作用阻止了肠上皮细胞对胆固醇的摄取，应可以解释刷状缘膜摄取胆固醇较β-谷甾醇更有效的原因。

基因敲除小鼠的研究显示，肝X受体（liver X receptors，LXRs；LXRα-和LXR-β）对于饮食诱导的ABCG5和ABCG8基因表达的上调十分重要。并且，一种合成的LXR激动剂T0901317对胆固醇分泌的刺激需要完整的ABCG5和ABCG8基因[60]。这些研究显示ABCG5和ABCG8的mRNA表达可以被饮食胆

固醇通过LXRs所激活。目前尚不清楚的是，植物类固醇是否也可以通过LXR途径上调ABCG5和ABCG8基因的表达。如果可以，这将促进植物类固醇从肠上皮细胞转运回肠腔内，如同“门户”作用避免血浆植物类固醇浓度的升高。

研究发现有一种降脂药依折麦布可以特异性并有效地抑制肠道胆固醇的吸收，依折麦布的靶点可能是类固醇外流的转运子。放射性标记的依折麦布定位于肠上皮细胞的刷状缘膜，它似乎可以直接抑制刷状缘上胆固醇转运子的摄取活性[61]。利用基因生物学技术确定了几个包含参与胆固醇转运的表达模式和结构特征的转录子，如类固醇感受和跨膜结构域，以及胞外信号肽[62,63]。这些最终促使了NPC1L1蛋白（Niemann-Pick C1-like 1）的发现，并确定了NPC1L1是一个强效的依折麦布敏感性胆固醇转运子。接受依折麦布治疗的小鼠和NPC1L1敲除小鼠有相似的胆固醇吸收特性，提示NPC1L1是依折麦布抑制性胆固醇转运子[62]。NPC1L1蛋白与NPC1有50%的氨基酸同源性，NPC1在细胞内胆固醇的转运中发挥作用，胆固醇淤滞疾病存在有NPC1缺陷[64]。与NPC1在组织中的广泛表达相反，NPC1L1主要表达于小鼠肠道内，近段空肠的表达量最高[62,63]，这与沿消化道轴的胆固醇吸收有效性相一致。刷状缘膜的分步离心显示，NPC1L1与肠上皮细胞的顶端膜成分相连。大鼠的人NPC1L1同源基因的一个独特性是其可以编码含一个胞外信号肽、跨膜序列、N端糖基化位点和一个固醇感受结构域的蛋白[65]。依折麦布和几个重要类似物与重组NPC1L1的亲和力与天然肠上皮细胞膜相同，而依折麦布不能与NPC1L1敲除小鼠的细胞膜结合。这些研究结果提示，NPC1L1是依折麦布的直接靶分子[66,67]。然而，试图在非肠道细胞内通过过表达NPC1L1来重建胆固醇转运活性的研究目前并没有成功。重建完全功能性的胆固醇转运子有可能需要一些辅助的蛋白。这些辅助蛋白可能包括小凹蛋白-1，在斑马鱼和小鼠肠道中小凹蛋白可以与膜联蛋白-2（和亲环蛋白）形成杂合物[68]。膜联蛋白-2和小凹蛋白-1形成一个55kD的稳定复合物，可能参与细胞内胆固醇的转运。在斑马鱼胚胎早期，依折麦布的共孵育可以完全破环膜联蛋白-2和小凹蛋白-1的复合物。只有在高胆固醇饮食和高脂饮食诱导的高胆固醇血症的小鼠，或者在LDL受体基因敲除小鼠中，依折麦布药物治疗才可以破环该复合物[68]，提示小凹蛋白-1杂合物可能是依折麦布调控肠道胆固醇转运的又一个靶点。

在依折麦布的研究中也出现了一些重要的阴性结果。依折麦布对胆固醇吸收的抑制过程中，肠道胆酸池的量和组成没有变化，同时ABCG5、ABCG8、ABCG1或清道夫受体BI（scavenger receptor class B type I，SR-BI）mRNA的表达也没有变化[69]。依折麦布并不抑制肠腔胰腺脂肪溶解酶的活性，也不破环胆酸胶团中胆固醇的溶解性[70]。尽管有了很多的研究进展，但NPC1L1调节胆固醇吸收的确切分子机制仍然未明。

过去的二十年里，一些试图确定位于肠上皮细胞刷状缘膜顶端的胆固醇转运子的研究发现了一些可能的蛋白[71-74]。有一种光敏感胆固醇衍生物光感胆固醇，即［3α-^{3}H］-6-azi-5-cholestan-3β-ol是一种80kD和145kD的整合膜蛋白，研究表明其可能是肠道胆固醇转运子的成分[75]。并且发现，依折麦布的一种光敏感类似物可以与145kD的整合膜蛋白结合。这些蛋白不同于之前所描述的肠道胆固醇转运蛋白（ABCA1、ABCG5、ABCG8、NPC1L1和AR-BI）。最近，已经用三种不同的方法分离出了145kD的依折麦布结合蛋白，蛋白序列显示它与膜结合外酶氨基肽酶N（aminopeptidase N，APN）相同[76,77]。因APN在细胞内吞作用中起作用，因此依折麦布与APN的结合可能会抑制富含胆固醇的膜区域的内吞作用，从而抑制肠道胆固醇的吸收[76,77]。尽管如此，APN影响肠道胆固醇吸收的确切机制有待探讨。

SR-BI蛋白在刷状缘膜和Caco-2细胞中表达。与对照组相比，预先与SR-BI抗体孵育可以部分拮抗刷状缘膜和Caco-2细胞对胆固醇和胆固醇酯的摄取[78]。这些体外实验表明，SR-BI可能是肠道的一种胆固醇转运子，参与饮食胆固醇的吸收。SR-BI沿消化道轴的分布和在肠上皮细胞膜端的分布也与肠道胆固醇吸收相一致[79]。然而，Srb1靶基因破环并不影响小鼠肠道胆固醇的吸收[80-82]。并且，胆固醇吸收抑制剂依折麦布也可以抑制SR-BI敲除小鼠的胆固醇吸收[80]，提示SR-BI不是肠道胆固醇吸收的依折麦布敏感靶基因。

最初的一些观察结果显示，一些维A酸类X受体（retinoid X receptor，RXR）和肝X受体（LXR）核激素受体激动剂可以上调肠道ABCA1的表达水平，在小鼠中可以降低胆固醇的吸收[83]。这提示肠道ABCA1转运子可能参与胆固醇从肠上皮细胞外流回肠腔内的排泄过程。然而，关于ABCA1敲除小鼠的研究中只有一个研究结果显示敲除ABCA1可以轻度

升高胆固醇的吸收[84]，而另一个研究结果显示胆固醇的吸收是降低的[85]。ABCA1缺乏小鼠[86] 和存在一个ABCA1基因先天性突变位点的WHAM鸡[87,88]的胆固醇吸收率、粪便中性类固醇的排泄以及胆汁胆固醇的排泄并不受影响，即使使用合成的LXR激动剂也不能影响这一结果。原位杂交技术研究结果也进一步证实了ABCA1不参与胆固醇的吸收，研究发现在小鼠中ABCA1几乎均存在于固有层细胞中[60]，而在灵长类动物偶见于肠上皮细胞中[89]。相反，现在有假设ABCA1可能参与从肠上皮细胞至淋巴结和（或）血巨噬细胞中的胆固醇转运，促进胆固醇从肠上皮细胞外流入血浆高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）。除ABCG5、ABCG8和NPC1L1外，其他尚未确定的肠道类固醇转运子可能在调节肠道胆固醇和植物类固醇的吸收中也起重要作用。继续探索这些蛋白将进一步揭示有关肠道胆固醇吸收的主要限速步骤或该因素的分子和遗传机制。

脂质吸收的细胞内机制

目前尚未完全明确的另一个胆固醇调节机制是细胞内通路，吸收的胆固醇进入内质网并被酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶（acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-2，ACAT2）酯化成胆固醇酯[90]。脂肪酸结合蛋白（fatty acid binding protein，FABP）表达于小肠，可能在细胞内吸收的脂肪酸转运中起重要作用[91-93]，因为FABP在绒毛的表达高于陷窝，在空肠高于回肠，在高脂饮食动物的肠黏膜内高于低脂饮食动物。

肠上皮细胞内吸收的肠道胆固醇进入胆固醇池，该胆固醇池包含有从饮食、非饮食来源（胆汁胆固醇和肠黏膜脱落细胞的胆固醇）、新合成的胆固醇，以及血浆脂蛋白来源的胆固醇。肠上皮细胞内这些不同来源的胆固醇有不同的归属。例如，饥饿状态下，只有非常少量的新合成的胆固醇被转运至淋巴结，相反，在大量脂质吸收过程中，有明显更多的新合成胆固醇与乳糜微粒整合后被运送至淋巴结。淋巴系统转运的胆固醇几乎均被酯化，胆固醇酯化速度可能调节其淋巴转运。小肠中ACAT2高度特异，只转运胆固醇而不转运酯化的植物类固醇。胆固醇酯将被整合入新合成的乳糜微粒，这一过程促使新合成的乳糜微粒成熟并离开内质网排泄进入淋巴结[94]。

胆固醇吸收过程中小肠壁的胆固醇含量无明显变化，提示吸收的胆固醇会被快速加工从肠上皮细胞转运至肠道或胸导管淋巴结。通常所有从肠腔转运至肠上皮细胞的胆固醇分子都是去酯化的；但高脂餐后转运至肠道淋巴结的胆固醇是高度酯化的。这更提示了酯化可能是胆固醇大量进入新合成的乳糜微粒的重要步骤，肠上皮细胞酯化活性是肠道胆固醇吸收的重要调节因素。肠上皮细胞内吸收胆固醇的再酯化可以加强从肠腔至肠上皮细胞的弥散梯度，更有利于胆固醇的吸收。有观察显示在大鼠中药物抑制ACAT可以显著降低胆固醇通过黏膜的转运[95,96]，ACAT2基因敲除可以降低小鼠肠道胆固醇的吸收[97]。并且，使用他汀类药物抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合酶（3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A，HMG-CoA）还原酶也可以减少实验动物[98,99]和人体肠道胆固醇的吸收[100]。

大部分单酰甘油和脂肪酸被重组形成甘油三酯，主要是由单酰甘油和二酰甘油酰基转移酶介导[101,102]。这些酶位于内质网的胞浆面[103]，提示甘油三酯在内质网的胞浆面合成并进入内质网囊泡内。肠黏膜中甘油三酯合成的第二条途径是α甘油磷酸途径，即甘油-3-磷酸的逐级酯化形成磷脂酸。磷脂酰磷酸水解酶存在的情况下，磷脂酸水解形成二酰甘油，并进一步形成甘油三酯。这两种途径的相对重要性很大程度上取决于单酰甘油和脂肪酸的供给量[104]。正常脂质吸收过程中，因单酰甘油和脂肪酸转化成甘油三酯的效率很高，单酰甘油途径是甘油三酯合成的主要途径。单酰甘油同时也抑制α甘油磷酸途径。相反，当单酰甘油不足时，α甘油磷酸途径成为甘油三酯合成的主要途径[104]。一些吸收的溶血卵磷脂被再酯化形成磷脂，另一些则被水解形成甘油-3-磷酸胆碱，可经门静脉转运至肝。游离脂肪酸则被利用于甘油三酯的合成。最终，一些溶血卵磷脂分子聚合形成一个磷脂分子和一个甘油-3-磷酸胆碱。

肠道脂蛋白的组装和分泌

小肠分泌大部分的乳糜微粒。乳糜微粒的组装（直径75～450 nm，$S_f \geqslant 60$，$d<0.93$ g/ml）是肠上皮细胞在餐后的一个特征。小肠同时也小量产生极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）颗粒和HDLs。VLDL（直径30～80 nm，S_f=20～60，$0.93<d<1.006$ g/ml）的组装持续存在，并且是饥饿时分泌脂蛋白的主要成分。VLDL亦可以转运来源于胆汁和脱落肠上皮细胞的脂质和来源于血浆的脂肪酸。小肠HDL的组装和分泌不在本章讨论范围内。



乳糜微粒几乎均由小肠产生。这些大的、球形颗粒富含脂质，包括：甘油三酯（85%～92%）、磷脂（6%～12%）、胆固醇（1%～3%）和载脂蛋白（apolipoproteins，Apos）（1%～2%），各组分也显示了他们在甘油三酯转运中的主要作用。乳糜微粒核心包含甘油三酯和胆固醇酯，而颗粒表面由单层磷脂、非酯化的胆固醇和载脂蛋白组成[105,106]。乳糜微粒的主要载脂蛋白为ApoB-48、ApoA-I和ApoA-IV。乳糜微粒内的ApoE和ApoC在乳糜微粒与其他血浆脂蛋白结合后被添加到颗粒表面。

乳糜微粒的合成发生在肠上皮细胞内并需要ApoB-48的表达，ApoB-48经apoB mRNA转录后编辑翻译而成，转录后的胞嘧啶经apoB编辑复合体酶脱氨基作用在核苷酸6666处形成尿嘧啶。核苷酸的转化导致apoB编码子2153位的截断，故成熟蛋白是ApoB-100氨基酸全长的48%[107,108]。肠道脂蛋白中甘油三酯的脂肪酸组分是主要的饮食脂肪酸[109-112]。相反，磷脂（磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺和鞘髓磷脂）中的脂肪酸和乳糜微粒中的胆固醇酯并不是主要的饮食脂肪酸。尽管分泌的乳糜微粒的大小和组成取决于脂肪吸收的速度和吸收脂肪的种类，肠上皮细胞中不同脂质的转运并整合入乳糜微粒的分子机制仍然未明。

有假设提出乳糜微粒的组装有三个独立事件[113-117]。首先，预合成磷脂的加入和小分子脂蛋白的合成形成初始脂蛋白。然后，不同大小的富含甘油三酯脂滴在餐后合成。最后，初始脂蛋白与富含甘油三酯的脂滴融合形成不同的脂蛋白（VLDL颗粒，小的乳糜微粒和大乳糜微粒），这一过程称为“核心扩展”。核心扩展可能有促使脂滴分泌的能力。例如，有观察到光滑内质网含有脂滴但无ApoB-48的合成。在没有ApoB-48的情况下，高尔基复合体和细胞内均未发现有脂滴的存在[118,119]。然而，在ApoB-48合成后，脂蛋白颗粒则出现于高尔基复合体和细胞胞浆内。并且，甘油三酯和ApoB-48从内质网共同转运至高尔基复合体。因此，核心扩展可能是大量甘油三酯颗粒组装和分泌调控中的关键步骤。

肠道微粒体甘油三酯转移蛋白（microsomal triglyceride transfer protein，MTTP）转运中性脂质至内质网中新合成的乳糜微粒内[120]。人无β脂蛋白血症表现为严重的脂肪泻、神经系统症状、脂肪肝以及血浆胆固醇水平明显降低，而MTTP突变是该病的遗传基础[121]。Cel靶基因敲除小鼠可导致脂肪餐后肠上皮细胞产生乳糜微粒数量的显著降低，且肠道脂蛋白大部分为VLDL颗粒[9]。尽管CEL在乳糜微粒组装中的确切作用尚未明确，但一些间接证据显示，CEL可能在细胞内脂质转运中起重要作用。肠道AposA-I/C-III/A-IV被认为参与胆固醇吸收的调节作用[122]。然而，这些蛋白的调节作用仍有待确定。不管怎样，这些有关乳糜微粒组装的观察研究结果显示胆固醇吸收过程中的后期步骤非常重要。

乳糜微粒被分泌入肠道淋巴结后通过胸导管进入血循环。循环中，乳糜微粒中的甘油三酯被位于肌肉和脂肪组织毛细血管内皮细胞表面的脂蛋白脂酶水解，导致脂肪酸和甘油从乳糜微粒核心中释放，以及非酯化胆固醇从颗粒表面的释放。水解后，乳糜微粒残粒重新入血循环转变成残粒颗粒，经肝脂酶辅助作用迅速被肝清除。

肠道胆固醇的粪便排泄

未被肠道重吸收的胆固醇和胆酸分别以粪便中性和酸性类固醇形式排出，这是机体类固醇清除的主要途径之一。人类饥饿状态或无脂饮食后粪便类固醇的排泄约为每天0.7～1g，但必须强调粪便类固醇并不是食物残留物的唯一成分。脂肪泻患者的粪便类固醇排泄量超过饮食的摄入量，提示有一些进入小肠腔的内源性脂质从粪便中排出。

肠道胆固醇吸收的遗传学分析

在人类[123-127]和实验动物[128-137]中，肠道的胆固醇吸收有效率均有显著的个体差异和种间变异。因关键的环境因素——饮食在这些研究中是被严格控制的，这些观察结果强烈提示肠道胆固醇的吸收是被遗传调控的。目前尚不清楚的是肠道胆固醇吸收的哪一个细胞内步骤具有遗传学差异。高吸收家系的家族成员的胆固醇吸收率（49%±2%）显著高于低吸收家系的家族成员（37%±3%）[138]。同样，在12个近亲交配品种小鼠中进行的系统性研究结果也存在显著的差异，其中3个品系胆固醇吸收率不足25%，5个品系为25%～30%，4个品系为31%～40%[128]。重要的是，这些小鼠品系间的差异与测量胆固醇吸收的方法无关[128,139]。

因近亲交配小鼠品系中高胆固醇吸收速率是显性遗传特征，数量性状基因定位（quantitative trait locus，QTL）作图技术被用来确定肠上皮细胞中决

定胆固醇吸收效率的重要因素。近亲交配小鼠品系中的基因组连锁分析已确定了决定胆固醇吸收效率的遗传基因座[134]。如图3-3所示，一个影响胆固醇吸收率的QTL定位于2号染色体上（定义为胆固醇吸收基因位点1，cholesterol absorption gene locus 1，Chab1），另一个可能的QTL（Chab2）定位于10号染色体上。已发现有更多的基因座：Chab3位于6号染色体上，Chab4位于15号染色体上，Chab5位于19号染色体上，Chab6位于1号染色体上，Chab7位于5号染色体上[134]。虽然确定了很多的QTL，但明确相关作用的基因定位仍然没有完成。

影响肠道胆固醇吸收效率的因素

因为肠道胆固醇吸收是一个复杂多步骤的过程，任何可以影响胆固醇从肠腔转运至淋巴结的因素都可以改变肠道胆固醇吸收的效率[1]。表3-1列出了一些可以影响胆固醇吸收的饮食、药物、胆汁、苯巴比妥和各种细胞内因素。控制饮食后，胆汁因素对胆固醇的吸收起主要影响作用。例如，肝输出和胆汁池的大小在胆固醇7α羟化酶（cholesterol 7α-hydroxylase，Cyp7a1）基因破坏的纯合子小鼠中显著降低，而Cyp7a1基因编码肝中主要的胆酸合成酶，因胆汁中胆酸缺乏，小鼠只能吸收极少量的胆固醇[140]。同样的，破坏编码调控胆酸合成不同途径的主要酶——类固醇27羟化酶（sterol 27-hydroxylase，Cyp27）基因将导致胆酸合成显著降低。因此，肠道胆固醇吸收率从54%降至4%，而粪便类固醇排泄增加了2.5倍[141]。给这两种基因敲除小鼠喂食含胆酸饮食，都可以逆转胆固醇的吸收率[140,141]。这些结果证实了胆酸通过调控肠腔内胶团胆酸浓度，在肠道胆固醇吸收中起关键作用。

胆汁胆酸去垢力的变化也可以影响胆固醇的吸收。实验诱导糖尿病小鼠模型中，胆固醇吸收率明显

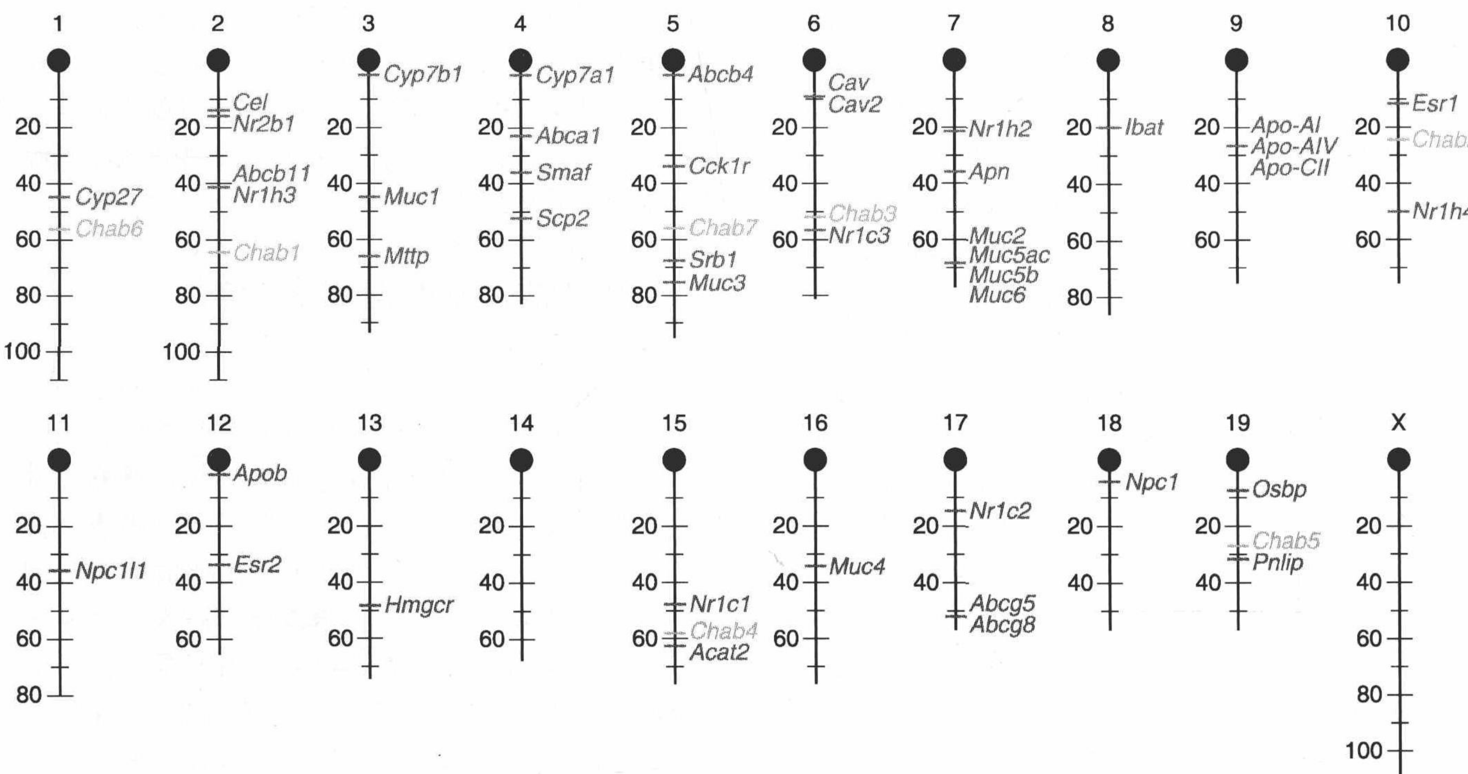


图3-3 肠道胆固醇转运子和参与脂质代谢的基因谱图；数量性状基因定位（QTL）胆固醇吸收基因位点（Chab）；代表全部小鼠基因组的染色体上调控胆固醇吸收的基因。垂直线代表每一个染色体，顶端为着丝点；遗传位点距离着丝点的距离（水平线）以厘摩（cM）单位标于染色体的左侧。染色体根据标尺绘制，所估测的基因位点cM位置是基于小鼠基因组数据库（http://informatics.jax.org/）的。肠道类固醇转运子和脂质代谢基因及调节胆固醇吸收的相关基因位置以黑色水平线代表；QTLs（Chab基因）以灰色水平线标记，基因符号标于右侧。Apn，氨基肽酶N；Cav，小窝蛋白；Cck1r，胆囊收缩素1受体；Cel，羧基酯脂肪酶；Cyp7a1，胆固醇7α羟化酶；Cyp7b1，氧甾酮7α羟化酶；Cyp27，固醇27α羟化酶；Esr1，雌激素受体α；Esr2，雌激素受体β；Npc1，Niemann-Pick C1蛋白；Pnlip，胰腺甘油三酯脂肪酶；Smaf，神经磷脂酶（表3-1列出了基因符号和名称）。（Modified from Ref. 1, with permission.）



表 3-1 影响肠道胆固醇吸收的可能因素

影响因素	对胆固醇吸收率的作用和研究类型	小鼠Chr*	cM	人同源物	参考文献
A. 饮食因素					
↑ 胆固醇	(-) 动物饮食研究				51
脂肪					
↑ 单不饱和脂肪	↓ 非洲绿猴饮食研究				178
↑ ω-3多不饱和脂肪	↓ 非洲绿猴饮食研究				178
↑ 鱼油	↓ 大鼠淋巴结转运研究				179
↑ 鞘磷脂	↓ 动物饮食研究				180
↑ 纤维	↓ 人和动物饮食研究				181
↑ 植物类固醇（植物甾醇类）	↓ 人和动物饮食研究				55，59
B. 药物因素					
↑ 亲水胆酸	↓ 人和动物饮食研究				39
↑ 疏水胆酸	↑ 人和动物饮食研究				39，182
↑ 依折麦布	↓ 人和动物饮食研究				61，158
↑ ACAT抑制剂	↓ 人和动物饮食研究				155，183，184
↑ 他汀类药物	↓ 人和动物饮食研究				185-187
↑ 胆酸螯合剂	↓ 人和动物饮食研究				188，189
↑ 肠道脂酶抑制剂	↓ 人和动物饮食研究				153，154
↑ 雌激素	↑ 动物饮食研究				148
C. 胆汁因素					
↓ 胆汁酸输出	↓ 胆固醇7α羟化酶（-/-）小鼠				140，190
↓ 胆酸池的大小	↓ 胆固醇7α羟化酶（-/-）小鼠				140，190
↓ 胆汁磷脂输出	↓ *Abcb4*（-/-）小鼠				143
↑ 胆汁胆固醇输出	↑ 动物研究				128，139
↑ 胆汁胆固醇含量	↑ 动物研究				128，139，142
↑ 胆酸池HI	↑ 动物研究				39，142
D. 细胞因素					
↓ ACAT2	↓ ACAT2抑制剂和*Acat2*（-/-）小鼠	15	61.7	12q13.13	155，183，184
↓ HMG-CoA脱氢酶	↓ 人和小鼠HMG-CoA脱氢酶抑制剂研究	13	49.0	5q13.3-q14	185-187
↓ ABCA1	↓↑ *Abca1*（-/-）小鼠†	4	23.1	9q31.1	83-85
↓ ABCG5和ABCG8	↑ *Abcg5/g8*（-/-）小鼠和*Abcg5/g8*转基因小鼠；谷固醇血症	17	54.5	2q21	42-50
↓ NPC1L1	↓ *Npc1/1*（-/-）小鼠和依折麦布饮食研究	11	ND	7q13	61-63,158
氨基肽酶N	尚未明确	7	ND	15q25-q26	
↓ SR-BI	(-)↓*Sr-b1*（-/-）小鼠和*Sr-b1*转基因小鼠†	5	68.0	12q24.31	80-82
↓ IBAT	(-) *Ibat*（-/-）小鼠	8	20	13q33	144
↓ 小凹蛋白1	(-) 小凹蛋白1（-/-）小鼠	6	A2‡	7q31.1	191
小凹蛋白2	尚未明确	6	A2	7q31.1	
MTTP	尚未明确	3	66.2	4q24	



表 3-1 影响肠道胆固醇吸收的可能因素—续

影响因素	对胆固醇吸收率的作用和研究类型	小鼠Chr*	cM	人同源物	参考文献
SCP2‡	尚未明确	4	52.0	1q32	
OSBP	尚未明确	19	7.0	11q12-q13	
↓ ApoB-48	↓ *ApoB-48*（-/-）小鼠和“apoB-100 -only”小鼠	12	2.0	2q24-p23	119,192
ApoA-I	尚未明确	9	27.0	11q23-q24	
↓ ApoA-IV	(-) *ApoA-IV*（-/-）小鼠和*ApoA-IV*转基因小鼠	9	27.0	11q23	193,194
ApoC-III	尚未明确	9	27.0	11q23.1-q23.2	
雌激素受体α	尚未明确	10	12.0	6q25.1	
雌激素受体β	尚未明确	12	33.0	14q23.2	
NR1H4（FXR）	尚未明确	10	50.0	12q23.1	
NR1H3（LXRα）	尚未明确	2	40.4	11p11.2	
NR1H2（LXRβ）	尚未明确	7	ND	19q13.3	
↑ NR2B1（RXRα）	↓ RXR激动剂和小鼠研究	2	17.0	9q34.3	83
↑ NR1C1（PPARα）	↓ PPAR-α激动剂和PPAR-α（-/-）小鼠	15	48.8	22q13.31	195
↑ NR1C2（PPARδ）	↓ PPAR-δ激动剂和小鼠研究	17	13.5	6p21.2-p21.1	196
↑ NR1C3（PPARγ）	尚未明确	6	52.7	3p25	
E. 肠腔内因素					
↑ 小肠转运时间	↑ Cck-1受体（-/-）小鼠				145
↑ 胃排空时间	↑ 近亲交配小鼠				197
↓ MUC1黏液素	↓ *Muc1*（-/-）小鼠	3	44.8	1q21	41
MUC2黏液素	尚未明确	7	69.0	11p15.5	
MUC3黏液素	尚未明确	5	75.0	7q22	
MUC4黏液素	尚未明确	16	ND	3q29	
MUC5ac黏液素	尚未明确	7	69.0	11p15.5	
MUC5b黏液素	尚未明确	7	69.0	11p15.5	
MUC6黏液素	尚未明确	7	69.0	11p15.5	
↓ 羧基酯脂肪酶	(-) ↓ 羧基酯脂肪酶（-/-）小鼠	2	16.0	9q34.3	9,10
↓ 胰腺甘油三酯脂酶	↓ 胰腺甘油三酯脂酶（-/-）小鼠	19	29.0	10q26.1	11
神经磷脂酶	尚未明确	4	ND	8q12-q13	

↑，增加；↓，降低；(-)，无变化；ABC，ATP结合盒（转运子）；ACAT，酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶；apo，载脂蛋白；CCK，胆囊收缩素；Chr，染色体；cM，厘摩；FXR，法尼酯X受体；HI，疏水指数；HMG，3-羟基-3-甲基戊二酰；IBAT，回肠胆酸转运子；LXR，肝X受体；MTTP，微粒体甘油三酯转移蛋白；MUC，黏液素基因；ND，未确定；NPC1L1，Niemann-Pick C1-like 1；NR，核受体；OSBP，氧甾醇结合蛋白；p，Chr短臂；q，Chr长臂；RXR，维A酸X受体；PPAR，过氧化物酶体增殖激活受体；SCP2，固醇载体蛋白2；SR-BI，清道夫B类受体-I

*位点根据小鼠和人基因组的保守同源性以及其他物种的定位间接得来。（http://www.informatics.jax.org/searches/marker_form.shtml） and the National Center for Biotechnology Information（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/HomoloGene）

†不同研究组有矛盾的结果（详见正文）

‡借鉴小鼠和人基因组的保守位点，小鼠基因可能位于2号染色体近端A2带。

Modified from Wang[1] with permission.



增加。这是因为强去垢力的胆酸合成加强而弱去垢力胆酸的合成降低了[142]。并且，一种遗传基因工程小鼠模型的胆固醇吸收降低，该小鼠不能分泌肠道胆固醇吸收所必需的胆汁磷脂[143]。尽管破坏回肠胆酸转运子（ileal bile acid transporter，Ibat）基因可以终止小鼠胆酸的肠肝循环，但胆固醇的吸收率也只有中度的降低[144]。这可能是因为胆固醇的吸收大部分发生在近段肠道，而肠道胆酸的摄取主要发生于远段肠道。因肝的胆酸合成有代偿性增加，肠道胆酸重吸收抑制剂治疗并不能降低小鼠近段肠道的胆酸浓度。

小肠转运速率是影响胆固醇吸收的肠腔因素之一。敲除胆酸收缩素-1受体（cholecystokinin-1 receptor，Cck-1r）基因小鼠的胆固醇吸收率增加，而同时小肠转运速率降低了[145]。相反，豚鼠对饮食胆固醇的系统作用有耐受性，小肠转运时间短于高胆固醇血症的豚鼠[146]。并且，药物干预加强小肠转运可以降低人的胆固醇吸收[147]。但奇怪的是，在低、中和高胆固醇吸收的近亲交配小鼠品系中小肠转运时间是相似的[128]。这一发现提示，在正常生理状态下，肠腔因素可能是不同近亲交配品系小鼠间肠道胆固醇吸收率区别的主要原因。

有充分的证据证实，人类和实验动物胆固醇吸收的有效率存在性别差异[148-151]。雌激素增加促进胆固醇吸收的胆汁脂质的分泌[148,152]。并且，雌激素可以通过雌激素受体调节肠道类固醇转运子基因的表达[148]。

年龄的增加伴随肠道胆固醇吸收率的强化[148-151]。这是因为随年龄的增加，胆汁脂质的分泌和胆汁胆固醇含量，以及胆酸池的大小和疏水性均有显著的增加。因而探讨年龄是否也能增加肠道胆固醇的吸收很有意义，可能通过长寿基因可以影响肠道类固醇转运基因的表达。

肠道胆固醇吸收抑制剂

血浆胆固醇浓度对饮食胆固醇浓度的变化十分敏感。观察发现饮食胆固醇诱导的胆固醇浓度的升高最大为每日胆固醇摄入量400～500mg，与西方饮食的典型胆固醇含量相符。因此，限制饮食热量、胆固醇和饱和脂肪的摄入是血脂紊乱患者治疗的基本措施。

尽管严格控制了饮食摄入，饮食胆固醇的降低通常并不能明显降低循环中LDL胆固醇的水平，部分原因是肠道中大量胆汁胆固醇的持续存在。因此，药物抑制胆固醇的吸收是降低血浆LDL胆固醇水平的潜在有效措施。因肠道胆固醇吸收是一个复杂的过程（见图3-2），高胆固醇血症患者的治疗应有很多潜在的治疗靶点。例如，特异性脂酶抑制剂如奥利司他可以阻断胃肠道消化过程从而抑制胆固醇的吸收[153,154]，导致胆固醇的溶解性降低。肠道ACAT抑制剂已被考虑并被检测过[155]，改变肠道ATP结合盒（ATP-binding cassette，ABC）转运子活性的治疗可能性也在研究中。植物类固醇和固醇酯（植物甾醇类），依折麦布和胆酸已被证实可以降低人血浆总胆固醇和LDL胆固醇水平，这些药是下面讨论的重点。

植物类固醇和固醇酯（植物甾醇类）

过去十年中，植物类固醇和固醇酯作为食物原料已被证实可以降低血浆胆固醇浓度[53-55]。有效剂量是每天1.5～3g，可以降低血浆LDL胆固醇浓度约8%～16%。尽管胆固醇和植物类固醇的饮食摄入几乎相同，植物类固醇却很少被吸收。例如，人体谷甾醇和菜油甾醇的吸收率分别为5%～8%和9%～18%[156]，而肠道胆固醇的吸收率则为30%～60%[123-127]。通常，似乎进入肠上皮细胞的植物类固醇大部分被迅速转运回肠腔内，经ABCG5和ABCG8作用进一步排泄。除净吸收少外，植物类固醇大部分被排泄入胆汁。这些机制导致人血浆中植物类固醇浓度少于1mg/dl。因植物类固醇是不可溶的，必须经酯化并整合入人造黄油的甘油三酯中才能维持肠道高浓度[157]。这些复合物抑制作用的基本机制是植物类固醇可以有效整合入肠腔胶团中，置换胆固醇，与其他不溶性植物类固醇一起沉淀[53-56]。并且，胆固醇和植物类固醇在进入胶团并转运入刷状缘膜过程中的相互竞争可以部分解释大量植物类固醇对胆固醇吸收的抑制作用。植物类固醇降低了肠道胆固醇经乳糜微粒回肝的转运，从而使肝胆固醇和甘油三酯含量均降低。LDL胆固醇的降低有两种不同的机制：减少可以被整合入VLDL颗粒的胆固醇，以及增加LDL受体的表达。因饮食和胆汁来源的胆固醇吸收可以被植物类固醇降低，粪便中排泄的未吸收的胆固醇则显著增加。

依折麦布（Ezetimibe）

依折麦布（SCH 58235），1-（4-fluorophenyl）-（3R）-［3-（4-fluorophenyl）-（3S）-hydroxypropyl］-（4S）-（4-hydroxyphenyl）-2-azetidinone和其类似物SCH 48461，（3R）-（3-phenylpropyl）-1，（4S）-bis（4-methoxyphenyl）-2-azetidinone是肠道胆固醇吸



收的高度特异性抑制剂，通过抑制饮食和胆汁胆固醇在肠上皮细胞刷状缘膜的摄入，可以有效阻止胆固醇的吸收。不同动物模型中，这些复合物在0.0005～0.05mg/kg浓度下即可产生50%的抑制作用，证实了其高效性[61,158]。口服后，依折麦布在肠上皮细胞内被快速糖脂化[158-160]。依折麦布和其葡萄糖苷酸都要经历肠肝循环。因此，药物可被重新转运回肠道作用位点，导致了药物的多个作用高峰和一个长达约22小时的清除半衰期[161]。这可以解释为什么依折麦布作用时间很长，并且停药后治疗效果可持续数天。这一药代动力学特点使得该药一天一次的剂量即可获得疗效。葡萄糖苷酸（SCH-60663）口服后，超过95%的复合物存留于肠道内[158]。葡萄糖苷酸较前体复合物更能有效抑制胆固醇的吸收，提示依折麦布可能以葡萄糖苷酸形式直接作用于肠道[158]。因依折麦布及其类似物分子相对较小，低浓度时即有效，它们并不改变肠腔脂质的理化特性。依折麦布不影响胆酸的肠肝循环和脂溶性维生素的吸收。肠道胆固醇吸收的广泛变异性可以解释依折麦布降低LDL胆固醇效果的多变性，有一些患者无反应而一些患者的治疗效果超过预期。

依折麦布治疗过程中，肝胆固醇的合成有显著代偿性增加，但外周器官无明显增加，粪便胆固醇的丢失增加而胆固醇向胆酸的转化率变化不大。因此，依折麦布和HMG-CoA还原酶抑制剂联合治疗已被证实是降低血浆LDL胆固醇水平的强效治疗措施[162-168]。在谷固醇血症患者中也可被用于降低植物类固醇的水平[169]。

胆酸

胆烷酸（ursodeoxycholic acid，UDCA）已被用于治疗胆固醇结石30余年[170,171]，它降低肠道胆固醇吸收是其治疗作用的可能机制之一[172-175]。亲水胆酸抑制胆固醇吸收的主要机制可能是通过减少肠腔内胶团胆固醇的溶解性从而影响肠上皮细胞的摄取步骤[39,176]。肠腔内胆酸疏水性的降低可以减少肠上皮细胞胆固醇的吸收。之前的研究UDCA治疗后胆固醇吸收的相关报道结果存在矛盾，不是全部研究显示UDCA治疗可以显著降低人肠道胆固醇的吸收。然而，最近的一个随机严格对照试验显示[177]，UDCA（15mg/kg·d）不能降低成人对照饮食组（“美国心脏协会健康饮食”）胆固醇的吸收，即使肠腔胆汁富含UDCA，且与对照组相比，UDCA治疗组肠腔内胆固醇溶解性降低了。

小结

胆固醇的吸收是一个选择性过程，植物类固醇的吸收很少。最近的研究显示，ABCG5和ABCG8的活性是植物类固醇选择性的原因之一，NPC1L1介导的摄取在依折麦布敏感性胆固醇吸收中起重要作用。大量遗传学和生化证据显示存在有一个复杂的类固醇转运体系，促进胆固醇进入肠上皮细胞的转运和摄取。人类中发现的个体间显著差异以及近亲交配小鼠品系间的变异证实了多种基因参与肠道胆固醇吸收的调控。这些差异使我们可以应用最先进的遗传学技术手段来确定有关基因。毫无疑问，对胆固醇肠道分子机制的吸收进一步理解将有助于发现更多的预防和治疗心血管疾病的分子靶点。

致谢

该工作部分由美国国立卫生研究院（National Institutes of Health）研究基金DK54012 DK73917（to D.Q.-H.W.），DK56626，DK48873（to D.E.C.）和美国心脏协会（American Heart Association）（to D.E.C.）杰出研究奖励赞助。

（靳文英　译）

参考文献

1. Wang DQ-H: Regulation of intestinal cholesterol absorption. *Annu Rev Physiol* 2007;69:221–248.
2. The National Cholesterol Education Program Expert Panel. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720–732.
4. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113: 2363–2372.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110: 227–239.
6. Hofmann AF: Bile acids. In Arias IM, Boyer JL, Fausto N, et al (eds): The Liver: Biology and Pathobiology, 3rd ed. *New York, Raven Press*, 1994, pp 677–718.
7. Heuman DM: Quantitative estimation of the hydrophilic-hydrophobic balance of mixed bile salt solutions. *J Lipid Res* 1989;30:719–730.
8. Carey MC, Duane WC: Enterohepatic circulation. In Arias IM, Boyer JL, Fausto N, et al (eds): The Liver: Biology and Pathobiology, 3rd ed. *New York, Raven Press*, 1994, pp 719–767.
9. Kirby RJ, Zheng S, Tso P, et al: Bile salt-stimulated carboxyl ester lipase influences lipoprotein assembly and secretion in intestine: a process mediated via ceramide hydrolysis. *J Biol Chem* 2002;277:4104–4109.



10. Weng W, Li L, van Bennekum AM, et al: Intestinal absorption of dietary cholesteryl ester is decreased but retinyl ester absorption is normal in carboxyl ester lipase knockout mice. *Biochemistry* 1999;38:4143–4149.
11. Huggins KW, Camarota LM, Howles PN, et al: Pancreatic triglyceride lipase deficiency minimally affects dietary fat absorption but dramatically decreases dietary cholesterol absorption in mice. *J Biol Chem* 2003;278:42899–42905.
12. Roberts IM, Montgomery RK, Carey MC: Rat lingual lipase: partial purification, hydrolytic properties, and comparison with pancreatic lipase. *Am J Physiol* 1984;247:G385–393.
13. Field RB, Scow RO: Purification and characterization of rat lingual lipase. *J Biol Chem* 1983;258:14563–14569.
14. Liao TH, Hamosh P, Hamosh M: Fat digestion by lingual lipase: mechanism of lipolysis in the stomach and upper small intestine. *Pediatr Res* 1984;18:402–409.
15. Regan PT, Malagelada JR, Dimagno EP, et al: Reduced intraluminal bile acid concentrations and fat maldigestion in pancreatic insufficiency: correction by treatment. *Gastroenterology* 1979;77:285–289.
16. Bouquet J, Sinaasappel M, Neijens HJ: Malabsorption in cystic fibrosis: mechanisms and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7 Suppl 1:S30–S35.
17. Borgstrom B: On the action of pancreatic lipase on triglycerides in vivo and in vitro. *Acta Physiol Scand* 1952;25:328–347.
18. Borgstrom B: On the mechanism of pancreatic lipolysis of glycerides. *Biochim Biophys Acta* 1954;13:491–504.
19. Mattson FH, Volpenhein RA: Hydrolysis of primary and secondary esters of glycerol by pancreatic juice. *J Lipid Res* 1968;9:79–84.
20. Mattson FH, Volpenhein RA: The digestion and absorption of triglycerides. *J Biol Chem* 1964;239:2772–2777.
21. Patton JS, Carey MC: Watching fat digestion. *Science* 1979;204:145–148.
22. Borgstrom B, Erlanson C: Pancreatic juice co-lipase: physiological importance. *Biochim Biophys Acta* 1971;242:509–513.
23. Erlanson C, Borgstrom B: Purification and further characterization of co-lipase from porcine pancreas. *Biochim Biophys Acta* 1972;271:400–412.
24. Baskys B, Klein E, Lever WF: Lipases of blood and tissues. iii. Purification and properties of pancreatic lipase. *Arch Biochem Biophys* 1963;102:201–209.
25. Morgan RG, Barrowman J, Borgstrom B: The effect of sodium taurodesoxycholate and pH on the gel filtration behavior of rat pancreatic protein and lipases. *Biochim Biophys Acta* 1969;175:65–75.
26. Borgstrom B: On the interactions between pancreatic lipase and colipase and the substrate, and the importance of bile salts. *J Lipid Res* 1975;16:411–417.
27. Lombardo D, Fauvel J, Guy O: Studies on the substrate specificity of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice. I. Action on carboxyl esters, glycerides and phospholipids. *Biochim Biophys Acta* 1980;611:136–146.
28. Lombardo D, Guy O: Binding of human pancreatic carboxylic ester hydrolase to lipid interfaces. *Biochim Biophys Acta* 1981;659:401–410.
29. Blackberg L, Lombardo D, Hernell O, et al: Bile salt-stimulated lipase in human milk and carboxyl ester hydrolase in pancreatic juice: are they identical enzymes? *FEBS Lett* 1981;136:284–288.
30. Hofmann AF, Borgstrom B: Physico-chemical state of lipids in intestinal content during their digestion and absorption. *Fed Proc* 1962;21:43–50.
31. Staggers JE, Hernell O, Stafford RJ, et al: Physical-chemical behavior of dietary and biliary lipids during intestinal digestion and absorption. 1. Phase behavior and aggregation states of model lipid systems patterned after aqueous duodenal contents of healthy adult human beings. *Biochemistry* 1990;29:2028–2040.
32. Hernell O, Staggers JE, Carey MC: Physical-chemical behavior of dietary and biliary lipids during intestinal digestion and absorption. 2. Phase analysis and aggregation states of luminal lipids during duodenal fat digestion in healthy adult human beings. *Biochemistry* 1990;29:2041–2056.
33. Siperstein MD, Chaikoff IL, Reinhardt WO: C^{14}-Cholesterol. V. Obligatory function of bile in intestinal absorption of cholesterol. *J Biol Chem* 1952;198:111–114.
34. Hofmann AF, Small DM: Detergent properties of bile salts: correlation with physiological function. *Annu Rev Med* 1967;18:333–376.
35. Simmonds WJ, Hofmann AF, Theodor E: Absorption of cholesterol from a micellar solution: intestinal perfusion studies in man. *J Clin Invest* 1967;46:874–890.
36. Borgstrom B: The micellar hypothesis of fat absorption: must it be revisited? *Scand J Gastroenterol* 1985;20:389–394.
37. Westergaard H, Dietschy JM: The mechanism whereby bile acid micelles increase the rate of fatty acid and cholesterol uptake into the intestinal mucosal cell. *J Clin Invest* 1976;58:97–108.
38. Wilson FA, Sallee VL, Dietschy JM: Unstirred water layers in intestine: rate determinant of fatty acid absorption from micellar solutions. *Science* 1971;174:1031–1033.
39. Wang DQ-H, Tazuma S, Cohen DE, et al: Feeding natural hydrophilic bile acids inhibits intestinal cholesterol absorption: studies in the gallstone-susceptible mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G494–G502.
40. Wang DQ-H, Lammert F, Cohen DE, et al: Cholic acid aids absorption, biliary secretion, and phase transitions of cholesterol in murine cholelithogenesis. *Am J Physiol* 1999;276:G751–G760.
41. Wang HH, Afdhal NH, Gendler SJ, et al: Lack of the intestinal Muc1 mucin impairs cholesterol uptake and absorption but not fatty acid uptake in $Muc1^{-/-}$ mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:G547–G554.
42. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290:1771–1775.
43. Lee MH, Lu K, Hazard S, et al: Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet* 2001;27:79–83.
44. Bhattacharyya AK, Connor WE: β-Sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest* 1974;53:1033–1043.
45. Miettinen TA: Phytosterolaemia, xanthomatosis and premature atherosclerotic arterial disease: a case with high plant sterol absorption, impaired sterol elimination and low cholesterol synthesis. *Eur J Clin Invest* 1980;10:27–35.
46. Salen G, Shore V, Tint GS, et al: Increased sitosterol absorption, decreased removal, and expanded body pools compensate for reduced cholesterol synthesis in sitosterolemia with xanthomatosis. *J Lipid Res* 1989;30:1319–1330.
47. Salen G, Tint GS, Shefer S, et al: Increased sitosterol absorption is offset by rapid elimination to prevent accumulation in heterozygotes with sitosterolemia. *Arterioscler Thromb* 1992;12:563–568.
48. Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, et al: Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest* 2002;110:671–680.
49. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, et al: Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16237–16242.
50. Wang HH, Patel SB, Carey MC, et al: Quantifying anomalous intestinal sterol uptake, lymphatic transport, and biliary secretion in Abcg8(-/-) mice. *Hepatology* 2007;45:998–1006.
51. Duan LP, Wang HH, Wang DQ-H: Cholesterol absorption is mainly regulated by the jejunal and ileal ATP-binding cassette sterol efflux transporters Abcg5 and Abcg8 in mice. *J Lipid Res* 2004;45:1312–1323.
52. Berge KE, von Bergmann K, Lutjohann D, et al: Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res* 2002;43:486–494.
53. Maki KC, Davidson MH, Umporowicz DM, et al: Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am J Clin Nutr* 2001;74:33–43.
54. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, et al: Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995;333:1308–1312.
55. Ostlund RE Jr, Racette SB, Okeke A, et al: Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1000–1004.
56. Nissinen M, Gylling H, Vuoristo M, et al: Micellar distribution of cholesterol and phytosterols after duodenal plant stanol ester infusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G1009–G1015.



57. Ikeda I, Tanabe Y, Sugano M: Effects of sitosterol and sitostanol on micellar solubility of cholesterol. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1989;35:361–369.
58. Ikeda I, Tanaka K, Sugano M, et al: Discrimination between cholesterol and sitosterol for absorption in rats. *J Lipid Res* 1988;29:1583–1591.
59. Ikeda I, Tanaka K, Sugano M, et al: Inhibition of cholesterol absorption in rats by plant sterols. *J Lipid Res* 1988;29:1573–1582.
60. Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, et al: Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors α and β. *J Biol Chem* 2002;277:18793–18800.
61. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al: Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000;129:1748–1754.
62. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al: Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201–1204.
63. Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, et al: Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:33586–33592.
64. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, et al: Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 1997;277:228–231.
65. Davies JP, Levy B, Ioannou YA: Evidence for a Niemann-Pick C (NPC) gene family: identification and characterization of NPC1L1. *Genomics* 2000;65:137–145.
66. Iyer SP, Yao X, Crona JH, et al: Characterization of the putative native and recombinant rat sterol transporter Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) protein. *Biochim Biophys Acta* 2005;1722:282–292.
67. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al: The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8132–8137.
68. Smart EJ, De Rose RA, Farber SA: Annexin 2-caveolin 1 complex is a target of ezetimibe and regulates intestinal cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:3450–3455.
69. Repa JJ, Dietschy JM, Turley SD: Inhibition of cholesterol absorption by SCH 5805. in the mouse is not mediated via changes in the expression of mRNA for ABCA1, ABCG5, or ABCG8 in the enterocyte. *J Lipid Res* 2002;43:1864–1874.
70. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al: Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001;134:409–417.
71. Sparrow CP, Patel S, Baffic J, et al: A fluorescent cholesterol analog traces cholesterol absorption in hamsters and is esterified in vivo and in vitro. *J Lipid Res* 1999;40:1747–1757.
72. Hernandez M, Montenegro J, Steiner M, et al: Intestinal absorption of cholesterol is mediated by a saturable, inhibitable transporter. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486:232–242.
73. Detmers PA, Patel S, Hernandez M, et al: A target for cholesterol absorption inhibitors in the enterocyte brush border membrane. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486:243–252.
74. Kramer W, Glombik H, Petry S, et al: Identification of binding proteins for cholesterol absorption inhibitors as components of the intestinal cholesterol transporter. *FEBS Lett* 2000;487:293–297.
75. Kramer W, Girbig F, Corsiero D, et al: Intestinal cholesterol absorption: identification of different binding proteins for cholesterol and cholesterol absorption inhibitors in the enterocyte brush border membrane. *Biochim Biophys Acta* 2003;1633:13–26.
76. Kramer W, Girbig F, Corsiero D, et al: Aminopeptidase N (CD13) is a molecular target of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in the enterocyte brush border membrane. *J Biol Chem* 2005;280:1306–1320.
77. Orso E, Werner T, Wolf Z, et al: Ezetimib influences the expression of raft-associated antigens in human monocytes. *Cytometry A* 2006;69:206–208.
78. Hauser H, Dyer JH, Nandy A, et al: Identification of a receptor mediating absorption of dietary cholesterol in the intestine. *Biochemistry* 1998;37:17843–17850.
79. Cai SF, Kirby RJ, Howles PN, et al: Differentiation-dependent expression and localization of the class B type I scavenger receptor in intestine. *J Lipid Res* 2001;42:902–909.
80. Altmann SW, Davis HR Jr, Yao X, et al: The identification of intestinal scavenger receptor class B, type I (SR-BI) by expression cloning and its role in cholesterol absorption. *Biochim Biophys Acta* 2002;1580:77–93.
81. Mardones P, Quinones V, Amigo L, et al: Hepatic cholesterol and bile acid metabolism and intestinal cholesterol absorption in scavenger receptor class B type I-deficient mice. *J Lipid Res* 2001;42:170–180.
82. Wang DQ-H, Carey MC: Susceptibility to murine cholesterol gallstone formation is not affected by partial disruption of the HDL receptor SR-BI. *Biochim Biophys Acta* 2002;1583:141–150.
83. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JA, et al: Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000;289:1524–1529.
84. McNeish J, Aiello RJ, Guyot D, et al: High-density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:4245–4250.
85. Drobnik W, Lindenthal B, Lieser B, et al: ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) affects total body sterol metabolism. *Gastroenterology* 2001;120:1203–1211.
86. Plosch T, Kok T, Bloks VW, et al: Increased hepatobiliary and fecal cholesterol excretion upon activation of the liver X receptor is independent of ABCA1. *J Biol Chem* 2002;277:33870–33877.
87. Attie AD, Hamon Y, Brooks-Wilson AR, et al: Identification and functional analysis of a naturally occurring E89K mutation in the ABCA1 gene of the WHAM chicken. *J Lipid Res* 2002;43:1610–1617.
88. Mulligan JD, Flowers MT, Tebon A, et al: ABCA1 is essential for efficient basolateral cholesterol efflux during the absorption of dietary cholesterol in chickens. *J Biol Chem* 2003;278:13356–13366.
89. Lawn RM, Wade DP, Couse TL, et al: Localization of human ATP-binding cassette transporter 1 (ABC1) in normal and atherosclerotic tissues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:378–385.
90. Lee RG, Willingham MC, Davis MA, et al: Differential expression of ACAT1 and ACAT2 among cells within liver, intestine, kidney, and adrenal of nonhuman primates. *J Lipid Res* 2000;41:1991–2001.
91. Abumrad N, Harmon C, Ibrahimi A: Membrane transport of long-chain fatty acids: evidence for a facilitated process. *J Lipid Res* 1998;39:2309–2318.
92. Stahl A, Hirsch DJ, Gimeno RE, et al: Identification of the major intestinal fatty acid transport protein. *Mol Cell* 1999;4:299–308.
93. Poirier H, Degrace P, Niot I, et al: Localization and regulation of the putative membrane fatty-acid transporter (FAT) in the small intestine. Comparison with fatty acid-binding proteins (FABP). *Eur J Biochem* 1996;238:368–373.
94. van Greevenbroek MM, Robertus-Teunissen MG, Erkelens DW, et al: Participation of the microsomal triglyceride transfer protein in lipoprotein assembly in Caco-2 cells: interaction with saturated and unsaturated dietary fatty acids. *J Lipid Res* 1998;39:173–185.
95. Heider JG, Pickens CE, Kelly LA: Role of acyl CoA:cholesterol acyltransferase in cholesterol absorption and its inhibition by 57-118 in the rabbit. *J Lipid Res* 1983;24:1127–1134.
96. Clark SB, Tercyak AM: Reduced cholesterol transmucosal transport in rats with inhibited mucosal acyl CoA:cholesterol acyltransferase and normal pancreatic function. *J Lipid Res* 1984;25:148–159.
97. Buhman KK, Accad M, Novak S, et al: Resistance to diet-induced hypercholesterolemia and gallstone formation in ACAT2-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:1341–1347.
98. Hajri T, Ferezou J, Laruelle C, et al: Crilvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, inhibits cholesterol absorption in genetically hypercholesterolemic rats. *Eur J Pharmacol* 1995;286:131–136.
99. Nielsen LB, Stender S, Kjeldsen K: Effect of lovastatin on cholesterol absorption in cholesterol-fed rabbits. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:148–151.
100. Vanhanen H, Kesaniemi YA, Miettinen TA: Pravastatin lowers serum cholesterol, cholesterol-precursor sterols, fecal steroids, and cholesterol absorption in man. *Metabolism* 1992;41:588–595.



101. Manganaro F, Kuksis A: Purification and preliminary characterization of 2-monoacylglycerol acyltransferase from rat intestinal villus cells. *Can J Biochem Cell Biol* 1985;63:341–347.
102. Rao GA, Johnston JM: Purification and properties of triglyceride synthetase from the intestinal mucosa. *Biochim Biophys Acta* 1966;125:465–473.
103. Bell RM, Ballas LM, Coleman RA: Lipid topogenesis. *J Lipid Res* 1981;22:391–403.
104. Polheim D, David JS, Schultz FM, et al: Regulation of triglyceride biosynthesis in adipose and intestinal tissue. *J Lipid Res* 1973;14:415–421.
105. Miller KW, Small DM: Surface-to-core and interparticle equilibrium distributions of triglyceride-rich lipoprotein lipids. *J Biol Chem* 1983;258:13772–13784.
106. Miller KW, Small DM: Triolein-cholesteryl oleate-cholesterol-lecithin emulsions: structural models of triglyceride-rich lipoproteins. *Biochemistry* 1983;22:443–451.
107. Chen SH, Habib G, Yang CY, et al: Apolipoprotein B-48 is the product of a messenger RNA with an organ-specific in-frame stop codon. *Science* 1987;238:363–366.
108. Powell LM, Wallis SC, Pease RJ, et al: A novel form of tissue-specific RNA processing produces apolipoprotein-B48 in intestine. *Cell* 1987;50:831–840.
109. Zilversmit DB: The composition and structure of lymph chylomicrons in dog, rat, and man. *J Clin Invest* 1965;44:1610–1622.
110. Redgrave TG, Dunne KB: Chylomicron formation and composition in unanaesthetised rabbits. *Atherosclerosis* 1975;22:389–400.
111. Karmen A, Whyte M, Goodman DS: Fatty acid esterification and chylomicron formation during fat absorption. 1. Triglycerides and cholesterol esters. *J Lipid Res* 1963;4:312–321.
112. Whyte M, Karmen A, Goodman DS: Fatty acid esterification and chylomicron formation during fat absorption. 2. Phospholipids. *J Lipid Res* 1963;4:322–329.
113. Hussain MM: A proposed model for the assembly of chylomicrons. *Atherosclerosis* 2000;148:1–15.
114. Dashti N: Synthesis and secretion of nascent lipoprotein particles. *Prog Lipid Res* 1991;30:219–230.
115. Levy E, Mehran M, Seidman E: Caco-2 cells as a model for intestinal lipoprotein synthesis and secretion. *FASEB J* 1995;9:626–635.
116. Field FJ, Mathur SN: Intestinal lipoprotein synthesis and secretion. *Prog Lipid Res* 1995;34:185–198.
117. Green PH, Glickman RM: Intestinal lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1981;22:1153–1173.
118. Hamilton RL, Wong JS, Cham CM, et al: Chylomicron-sized lipid particles are formed in the setting of apolipoprotein B deficiency. *J Lipid Res* 1998;39:1543–1557.
119. Young SG, Cham CM, Pitas RE, et al: A genetic model for absent chylomicron formation: mice producing apolipoprotein B in the liver, but not in the intestine. *J Clin Invest* 1995;96:2932–2946.
120. Gordon DA, Jamil H, Gregg RE, et al: Inhibition of the microsomal triglyceride transfer protein blocks the first step of apolipoprotein B lipoprotein assembly but not the addition of bulk core lipids in the second step. *J Biol Chem* 1996;271:33047–33053.
121. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME, et al: Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science* 1992;258:999–1001.
122. Ordovas JM, Schaefer EJ: Genetic determinants of plasma lipid response to dietary intervention: the role of the APOA1/C3/A4 gene cluster and the APOE gene. *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S127–S136.
123. McNamara DJ, Kolb R, Parker TS, et al: Heterogeneity of cholesterol homeostasis in man. Response to changes in dietary fat quality and cholesterol quantity. *J Clin Invest* 1987;79:1729–1739.
124. Kesaniemi YA, Miettinen TA: Cholesterol absorption efficiency regulates plasma cholesterol level in the Finnish population. *Eur J Clin Invest* 1987;17:391–395.
125. Sehayek E, Nath C, Heinemann T, et al: U-shape relationship between change in dietary cholesterol absorption and plasma lipoprotein responsiveness and evidence for extreme interindividual variation in dietary cholesterol absorption in humans. *J Lipid Res* 1998;39:2415–2422.
126. Miettinen TA, Tilvis RS, Kesaniemi YA: Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol* 1990;131:20–31.
127. Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, et al: Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *J Lipid Res* 1999;40:302–308.
128. Wang DQ-H, Paigen B, Carey MC: Genetic factors at the enterocyte level account for variations in intestinal cholesterol absorption efficiency among inbred strains of mice. *J Lipid Res* 2001;42:1820–1830.
129. Bhattacharyya AK, Eggen DA: Cholesterol absorption and turnover in rhesus monkeys as measured by two methods. *J Lipid Res* 1980;21:518–524.
130. Lofland HB, Jr., Clarkson TB, St Clair RW, et al: Studies on the regulation of plasma cholesterol levels in squirrel monkeys of two genotypes. *J Lipid Res* 1972;13:39–47.
131. Kirk EA, Moe GL, Caldwell MT, et al: Hyper- and hypo-responsiveness to dietary fat and cholesterol among inbred mice: searching for level and variability genes. *J Lipid Res* 1995;36:1522–1532.
132. Carter CP, Howles PN, Hui DY: Genetic variation in cholesterol absorption efficiency among inbred strains of mice. *J Nutr* 1997;127:1344–1348.
133. Jolley CD, Dietschy JM, Turley SD: Genetic differences in cholesterol absorption in 129/Sv and C57BL/6 mice: effect on cholesterol responsiveness. *Am J Physiol* 1999;276:G1117–G1124.
134. Schwarz M, Davis DL, Vick BR, et al: Genetic analysis of intestinal cholesterol absorption in inbred mice. *J Lipid Res* 2001;42:1801–1811.
135. Beynen AC, Meijer GW, Lemmens AG, et al: Sterol balance and cholesterol absorption in inbred strains of rabbits hypo- or hyperresponsive to dietary cholesterol. *Atherosclerosis* 1989;77:151–157.
136. Van Zutphen LF, Fox RR: Strain differences in response to dietary cholesterol by JAX rabbits: correlation with esterase patterns. *Atherosclerosis* 1977;28:435–446.
137. Van Zutphen LF, Den Bieman MG: Cholesterol response in inbred strains of rats, Rattus norvegicus. *J Nutr* 1981;111:1833–1838.
138. Gylling H, Miettinen TA: Inheritance of cholesterol metabolism of probands with high or low cholesterol absorption. *J Lipid Res* 2002;43:1472–1476.
139. Wang DQ-H, Carey MC: Measurement of intestinal cholesterol absorption by plasma and fecal dual-isotope ratio, mass balance, and lymph fistula methods in the mouse: an analysis of direct versus indirect methodologies. *J Lipid Res* 2003;44:1042–1059.
140. Schwarz M, Russell DW, Dietschy JM, et al: Alternate pathways of bile acid synthesis in the cholesterol 7a-hydroxylase knockout mouse are not upregulated by either cholesterol or cholestyramine feeding. *J Lipid Res* 2001;42:1594–1603.
141. Repa JJ, Lund EG, Horton JD, et al: Disruption of the sterol 27-hydroxylase gene in mice results in hepatomegaly and hypertriglyceridemia. Reversal by cholic acid feeding. *J Biol Chem* 2000;275:39685–39692.
142. Akiyoshi T, Uchida K, Takase H, et al: Cholesterol gallstones in alloxan-diabetic mice. *J Lipid Res* 1986;27:915–924.
143. Voshol PJ, Havinga R, Wolters H, et al: Reduced plasma cholesterol and increased fecal sterol loss in multidrug resistance gene 2 P-glycoprotein-deficient mice. *Gastroenterology* 1998;114:1024–1034.
144. Dawson PA, Haywood J, Craddock AL, et al: Targeted deletion of the ileal bile acid transporter eliminates enterohepatic cycling of bile acids in mice. *J Biol Chem* 2003;278:33920–33927.
145. Wang DQ-H, Schmitz F, Kopin AS, et al: Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. *J Clin Invest* 2004;114:521–528.
146. Traber MG, Ostwald R: Cholesterol absorption and steroid excretion in cholesterol-fed guinea pigs. *J Lipid Res* 1978;19:448–456.
147. Ponz de Leon M, Iori R, Barbolini G, et al: Influence of small-bowel transit time on dietary cholesterol absorption in human beings. *N Engl J Med* 1982;307:102–103.



148. Duan LP, Wang HH, Ohashi A, et al: Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G269–G276.
149. Turley SD, Schwarz M, Spady DK, et al: Gender-related differences in bile acid and sterol metabolism in outbred CD-1 mice fed low- and high-cholesterol diets. *Hepatology* 1998;28:1088–1094.
150. Hollander D, Morgan D: Increase in cholesterol intestinal absorption with aging in the rat. *Exp Gerontol* 1979;14:201–204.
151. Wang DQ-H: Aging per se is an independent risk factor for cholesterol gallstone formation in gallstone susceptible mice. *J Lipid Res* 2002;43:1950–1959.
152. Wang HH, Afdhal NH, Wang DQ-H: Estrogen receptor a, but not b, plays a major role in 17b-estradiol-induced murine cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 2004;127:239–249.
153. Mittendorfer B, Ostlund RE Jr, Patterson BW, et al: Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res* 2001;9:599–604.
154. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, et al: The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1713–1721.
155. Insull W Jr, Koren M, Davignon J, et al: Efficacy and short-term safety of a new ACAT inhibitor, avasimibe, on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins, in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2001;157:137–144.
156. Heinemann T, Axtmann G, von Bergmann K: Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *Eur J Clin Invest* 1993;23:827–831.
157. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, et al: Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:715–725.
158. Sudhop T, von Bergmann K: Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. *Drugs* 2002;62:2333–2347.
159. Clader JW, Burnett DA, Caplen MA, et al: 2-Azetidinone cholesterol absorption inhibitors: structure-activity relationships on the heterocyclic nucleus. *J Med Chem* 1996;39:3684–3693.
160. Van Heek M, France CF, Compton DS, et al: In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:157–163.
161. Ezzet F, Krishna G, Wexler DB, et al: A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin Ther* 2001;23:871–885.
162. Melani L, Mills R, Hassman D, et al: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717–728.
163. Feldman T, Koren M, Insull W Jr, et al: Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004;93:1481–1486.
164. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469–2475.
165. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, et al: Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003;57:363–368.
166. Dujovne CA, Bays H, Davidson MH, et al: Reduction of LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia by SCH 48461: results of a multicenter dose-ranging study. *J Clin Pharmacol* 2001;41:70–78.
167. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al: Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23:1209–1230.
168. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al: Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092–1097.
169. Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, et al: Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004;109:966–971.
170. Tokyo Cooperative Gallstone Study Group: Efficacy and indications of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double-blind trial. *Gastroenterology* 1980;78:542–548.
171. Makino I, Shinozaki K, Yoshino K, et al: Dissolution of cholesterol gallstones by long-term administration of ursodeoxycholic acid. *Jpn J Gastroenterol* 1975;72:690–702.
172. Ponz de Leon M, Carulli N, Loria P, et al: Cholesterol absorption during bile acid feeding. Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) administration. *Gastroenterology* 1980;78:214–219.
173. Lanzini A, Northfield TC: Effect of ursodeoxycholic acid on biliary lipid coupling and on cholesterol absorption during fasting and eating in subjects with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1988;95:408–416.
174. Hardison WG, Grundy SM: Effect of ursodeoxycholate and its taurine conjugate on bile acid synthesis and cholesterol absorption. *Gastroenterology* 1984;87:130–135.
175. Leiss O, von Bergmann K, Streicher U, et al: Effect of three different dihydroxy bile acids on intestinal cholesterol absorption in normal volunteers. *Gastroenterology* 1984;87:144–149.
176. Watt SM, Simmonds WJ: Effects of four taurine-conjugated bile acids on mucosal uptake and lymphatic absorption of cholesterol in the rat. *J Lipid Res* 1984;25:448–455.
177. Woollett LA, Buckley DD, Yao L, et al: Effect of ursodeoxycholic acid on cholesterol absorption and metabolism in humans. *J Lipid Res* 2003;44:935–942.
178. Johnson FL, St Clair RW, Rudel LL. Effects of the degree of saturation of dietary fat on the hepatic production of lipoproteins in the African green monkey. *J Lipid Res* 1985;26:403–417.
179. Chen IS, Hotta SS, Ikeda I, et al: Digestion, absorption and effects on cholesterol absorption of menhaden oil, fish oil concentrate and corn oil by rats. *J Nutr* 1987;117:1676–1680.
180. Eckhardt ER, Wang DQ-H, Donovan JM, et al: Dietary sphingomyelin suppresses intestinal cholesterol absorption by decreasing thermodynamic activity of cholesterol monomers. *Gastroenterology* 2002;122:948–956.
181. Vahouny GV, Roy T, Gallo LL, et al: Dietary fiber and lymphatic absorption of cholesterol in the rat. *Am J Clin Nutr* 1978;31:S208–S210.
182. Huggins KW, Camarota LM, Howles PN, et al: Pancreatic triglyceride lipase deficiency minimally affects dietary fat absorption but dramatically decreases dietary cholesterol absorption in mice. *J Biol Chem* 2003;278:42899–42905.
183. Bennett Clark S, Tercyak AM: Reduced cholesterol transmucosal transport in rats with inhibited mucosal acyl CoA:cholesterol acyltransferase and normal pancreatic function. *J Lipid Res* 1984;25:148–159.
184. Heider JG, Pickens CE, Kelly LA: Role of acyl CoA:cholesterol acyltransferase in cholesterol absorption and its inhibition by 57-118 in the rabbit. *J Lipid Res* 1983;24:1127–1134.
185. Nielsen LB, Stender S, Kjeldsen K: Effect of lovastatin on cholesterol absorption in cholesterol-fed rabbits. *Pharmacol Toxicol* 1993;72:148–151.
186. Hajri T, Ferezou J, Laruelle C, et al: Crilvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, inhibits cholesterol absorption in genetically hypercholesterolemic rats. *Eur J Pharmacol* 1995;286:131–136.
187. Vanhanen H, Kesaniemi YA, Miettinen TA: Pravastatin lowers serum cholesterol, cholesterol-precursor sterols, fecal steroids, and cholesterol absorption in man. *Metabolism* 1992;41:588–595.
188. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al: Colesevelam hydrochloride holestagel: a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999;159:1893–1900.
189. Insull W Jr, Toth P, Mullican W, et al: Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76:971–982.
190. Schwarz M, Russell DW, Dietschy JM, et al: Marked reduction in bile acid synthesis in cholesterol 7α-hydroxylase-deficient mice does not lead to diminished tissue cholesterol turnover

or to hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1998;39:1833–1843.
191. Valasek MA, Weng J, Shaul PW, et al: Caveolin-1 is not required for murine intestinal cholesterol transport. *J Biol Chem* 2005;280:28103–28109.
192. Wang HH, Wang DQ-H. Reduced susceptibility to cholesterol gallstone formation in mice that do not produce apolipoprotein B48 in the intestine. *Hepatology* 2005;42:894–904.
193. Weinstock PH, Bisgaier CL, Hayek T, et al: Decreased HDL cholesterol levels but normal lipid absorption, growth, and feeding behavior in apolipoprotein A-IV knockout mice. *J Lipid Res* 1997;38:1782–1794.
194. Aalto-Setala K, Bisgaier CL, Ho A, et al: Intestinal expression of human apolipoprotein A-IV in transgenic mice fails to influence dietary lipid absorption or feeding behavior. *J Clin Invest* 1994;93:1776–1786.
195. Knight BL, Patel DD, Humphreys SM, et al: Inhibition of cholesterol absorption associated with a PPARα-dependent increase in ABC binding cassette transporter A1 in mice. *J Lipid Res* 2003;44:2049–2058.
196. van der Veen JN, Kruit JK, Havinga R, et al: Reduced cholesterol absorption upon PPARδ activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1. *J Lipid Res* 2005;46:526–534.
197. Kirby RJ, Howles PN, Hui DY: Rate of gastric emptying influences dietary cholesterol absorption efficiency in selected inbred strains of mice. *J Lipid Res* 2004;45:89–98.



第 4 章

高密度脂蛋白的代谢

H. Bryan Brewer, Jr.

引言

流行病学研究已经确切证实，低密度脂蛋白（low-density lipoproteins，LDLs）与高密度脂蛋白（high-density lipoproteins，HDLs）是心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）发生的独立危险因素[1,2]。过去的二十年中，在低风险患者与高风险患者人群中分别进行的临床试验都表明，降低血浆LDL水平可使心血管事件风险下降25%～45%[3-8]。然而，尽管这一风险下降，但采用他汀类药物治疗的患者依旧存在显著高的心血管事件残余危险度[9]。低HDL水平常常见于那些因异常脂蛋白血症而接受治疗的患者，也是降低CVD残余危险度的极具发展潜力的未来疗法新靶标。

基础研究与临床试验的证据均提示升高的HDL与CVD风险降低相关。除了流行病学证据外[10]，几个动物模型，如给喂食胆固醇的兔注射HDL[11]、过表达载脂蛋白（apo）A-I的转基因小鼠[12,13]及过表达卵磷脂胆固醇酰基转移酶（lecithin:cholesterol acyltransferase，LCAT）的转基因兔[14]，都证实与延缓动脉粥样硬化进展相关。虽然人群中临床试验数量有限，但也都支持升高HDL水平可能减少临床事件发生这一观点。在冠脉药物计划中接受烟酸治疗的患者随访结果显示CVD事件显著减少[15]。HDL动脉粥样硬化治疗研究（HDL Atherosclerosis Treatment Study，HATS）显示，联合烟酸与他汀类药物可使冠脉造影动脉粥样硬化程度降低及临床事件减少[16]。对急性冠脉综合征患者，应用血管内超声量化冠脉粥样斑块的结果显示，apoA-I_{Milano}/磷脂复合物注射5周可减小粥样斑块总体积[17]。降胆固醇治疗的动脉生理研究3（Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 3，ARBITER 3）研究结果表明，使用烟酸配合他汀类药物治疗的患者在12个月和24个月后颈动脉内膜、中膜厚度都显著变薄[18]。流行病学、动物模型及临床试验的综合结果支持一个观点，即升高HDL是有效预防CVD事件的辅助治疗靶点。

高密度脂蛋白

HDLs是由蛋白质和脂质构成的，蛋白质又称为载脂蛋白，脂质则包括磷脂、游离胆固醇及在球形胶束中合成的胆固醇酯[19]。与HDL相关的两种主要的载脂蛋白是apoA-I和apoA-II，其中apoA-I蛋白含243个氨基酸残基[20]，是HDL中主要的结构蛋白，而apoA-II是由154个氨基酸残基构成的同二聚体[21]。除外apoA-I和apoA-II，HDL还含有几种少数载脂蛋白，包括apoE、apoC-I、apoC-II、apoC-III、apoA-IV以及apoA-V[22]。ApoE、apoC-I、apoC-II和apoC-III



还与乳糜微粒及极低密度脂蛋白（very-low-density lipoproteins，VLDLs）相关。ApoA-IV和apoA-V可能存在于乳糜微粒和VLDLs中，也可能是乏脂的超高密度脂蛋白（very-high-density lipoprotein，VHDL）的成分。apoA-I及其他载脂蛋白一个共同的结构特点是：分子中具有双性螺旋构象，螺旋一侧的疏水性氨基酸残基允许载脂蛋白结合脂质，而另一侧的亲水性表面则暴露于血浆或淋巴[23,24]。同游离胆固醇一样，载脂蛋白嵌入磷脂的极性端。中性脂质即胆固醇酯填充了HDL颗粒的核心，载脂蛋白则通过蛋白-蛋白及蛋白-脂质的相互作用与脂蛋白颗粒相结合。在脂蛋白代谢中，载脂蛋白作为受体与转运体的配体、酶的辅因子、脂蛋白颗粒合成的结构蛋白而发挥作用。质谱分析结果显示，HDL中除了载脂蛋白外还包含有30～40种少数蛋白[25]。而这些蛋白的临床意义及其在脂蛋白功能和代谢中的作用尚有待于进一步研究证实。

高密度脂蛋白的分类

HDL是多向分散体系，基于水化密度、颗粒大小、带电荷及构成的载脂蛋白种类的不同可将其进行不同分类。通过密度梯度离心，HDLs可分为HDL_2、HDL_3和VHDL；通过梯度凝胶电泳又可将HDL分为$HDL_{2b,2a,3a,3b,3c}$[26]。通过磁共振可将个体HDL脂蛋白基于颗粒大小进行分类[27]。此外，双向凝胶电泳也是一种非常有效的分类方法，它可将HDL颗粒分为乏脂的前-β_1与前-β_2脂蛋白以及成熟的含α-HDL（α，-α_4）的球形胆固醇酯[28]（图4-1A）。基于构成的载脂蛋白不同将HDL进行分类的方法还为进一步理解HDL功能及其代谢提供了重要的帮助。脂蛋白（Lp）A-I与LpA-I：A-II是HDL中富含最多的两种蛋白，而LpE与LpE：A-I则是HDL中最为重要的较小脂蛋白[29]（图4-1B）。

高密度脂蛋白载脂蛋白A-I与A-II的合成

成熟的α-HDL的合成涉及四条主要的通路。apoA-I 是HDL中主要的结构载脂蛋白，由肝和小肠以前原蛋白形式合成的，随着前端肽链的切除以乏脂的前apoA-I形式分泌入血[20,30]。血浆中，前apoA-I在HDL代谢期间转变为成熟的apoA-I[30,31]。载脂蛋白apoA-II是在肝中以前原蛋白形式合成，分泌入血浆中成为成熟的apoA-II[31]。乏脂的apoA-I与含apoA-I的前β-HDL也通过血管内代谢及富含甘油三酯的乳糜微粒与肝VLDL的重塑而形成（见图 4-2）。

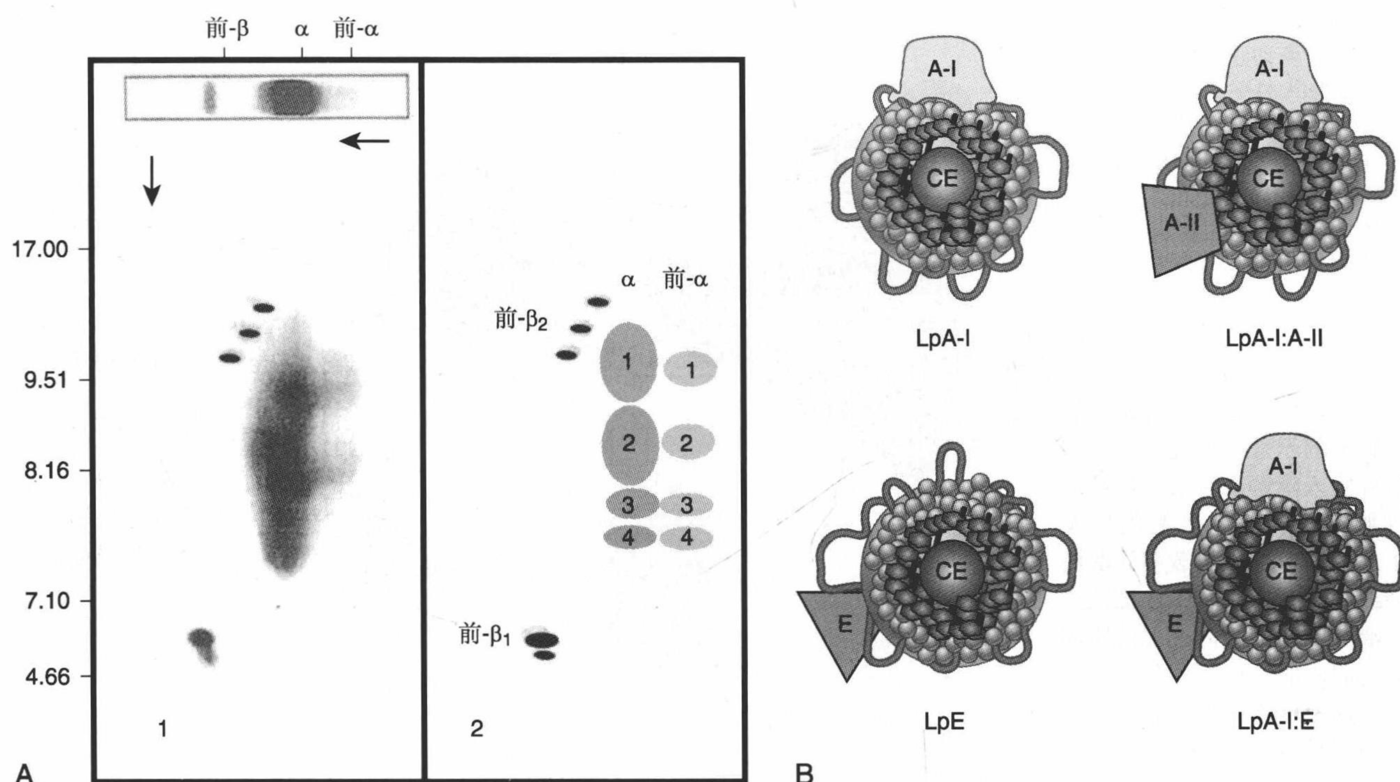


图4-1 血浆高密度脂蛋白（HDL）的双向凝胶电泳（*A*）与基于载脂蛋白成分分类的主要HDL颗粒（*B*）。

高密度脂蛋白与胆固醇外流

LDL与HDL在脂蛋白代谢及动脉粥样硬化发生中作用的示意概况见图4-3。血浆中LDL水平升高引起血管壁负载胆固醇的巨噬细胞发展为泡沫细胞，最终导致动脉粥样硬化。HDL一直被认为在清除细胞内过多的胆固醇中发挥作用，这一清除过程即“逆向胆固醇转运”，通过这一过程细胞内胆固醇被转运回肝，过多的胆固醇则可以排出体外[32]。对于HDL选择性清除过多的细胞内胆固醇的分子机制的一个重要突破是发现了Tangier疾病患者基因有缺陷。Tangier病是以橙黄色扁桃体、极低的血浆HDL水平以及CVD高发风险为特点的疾病[33]。从Tangier病患者分离出负载胆固醇的细胞，胞中的胆固醇不能被HDL

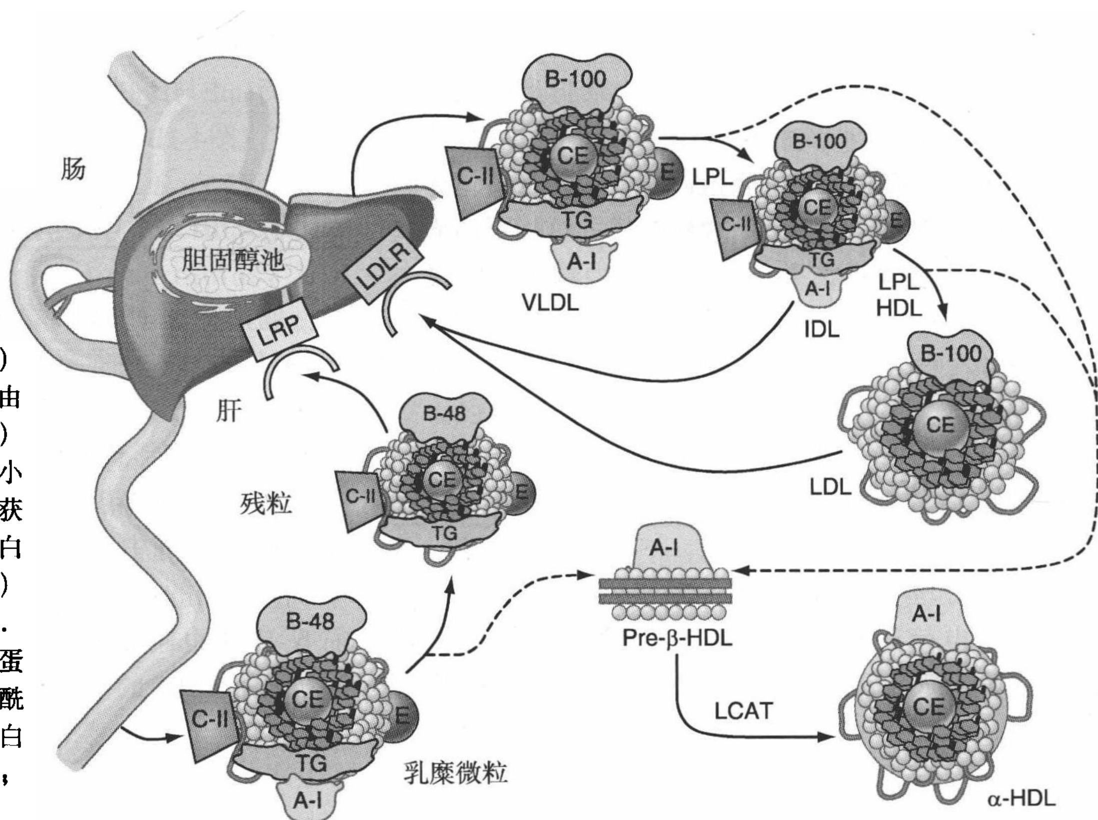


图4-2 乏脂的载脂蛋白（apo）A-I由肝和小肠合成，apoA-II由肝合成。高密度脂蛋白（HDL）中脂质与载脂蛋白可由来自小肠的含apoB乳糜微粒重塑获得，亦可由肝极低密度脂蛋白（VLDL）经脂蛋白脂酶（LPL）与肝酯酶作用衍生而来。CE．胆固醇酯；IDL．中间密度脂蛋白；LCAT．卵磷脂胆固醇乙酰转移酶；LDLR．低密度脂蛋白受体；LRP．LDLR相关蛋白；TG．甘油三酯。

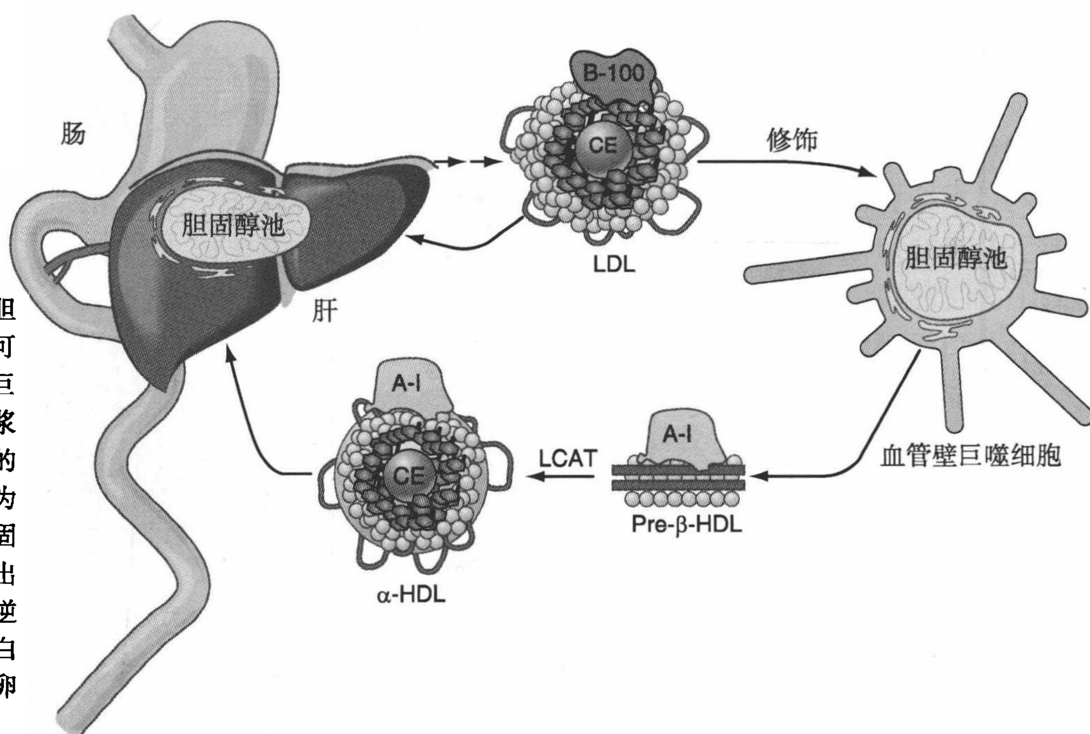


图4-3 低密度脂蛋白与逆向胆固醇转运的示意图概况。LDL可能被肝摄入降解或者修饰后被巨噬细胞分解代谢。升高的血浆LDL水平与血管壁负载胆固醇的巨噬细胞转变相关。HDL被认为能够清除巨噬细胞内过多的胆固醇，将胆固醇转运回肝最终排出体外，这一清除过程称之为“逆向胆固醇转运”。A-I，载脂蛋白A-I；CE，胆固醇酯；LCAT，卵磷脂胆固醇乙酰转移酶。

所清除，是因为这些患者三磷酸腺苷结合盒（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA 1）转运子基因有缺陷，ABCA1可与HDL结合使得细胞内胆固醇更易于清除[34-40]。ABCA1转运子通路是深入研究逆向胆固醇转运机制的关键所在。

随着ABCA1转运子的发现，细胞内过多的胆固醇的清除机制及其调节因素的阐明取得了很大的进步。这些研究使负载胆固醇细胞的胆固醇外流的双途径与参与胆固醇外流的基因表达调节的理论得到进一步完善。负载胆固醇细胞中胆固醇外流双途径的概念是基于参与胆固醇外流的两个配体而来。调节细胞胆固醇向HDL外流的关键受体通路是ABCA1转运子，它的主要配体是乏脂的apoA-I[41]。细胞培养研究结果提示，细胞内胆固醇向细胞表面移动进而胆固醇外流向乏脂apoA-I的这一过程中最为重要的一环是，ABCA1转运子与apoA-I发生了从细胞膜到之后胞吞小体的再利用[42,43]。随着胆固醇外流，乏脂的apoA-I转变为前β-HDL，后者在游离胆固醇经LCAT酯化为胆固醇酯后进一步转变为成熟的盘状α-HDL（见图4-3，4-4）。

胆固醇外流双途径中第二个配体是α-HDL，它是B族I型清道夫受体（scavenger receptor class B type I receptor，SR-BI）[44,45]和ABCG1转运子[46-48]的配体。依赖于细胞内胆固醇水平的升高或降低，SR-BI可以分别将胆固醇转运出或转运入细胞[44,45]（见图 4-4）。采用骨髓移植的方法用来自SR-BI敲除小鼠的骨髓细胞置换对照组小鼠的骨髓，可观察到动脉粥样硬化病变进展，这一现象支持SR-BI在血管巨噬细胞的胆固醇外流中发挥生理性作用，因此能够阻止饮食诱导的动脉粥样硬化小鼠模型病变的进展[49]。

α-HDL通过与ABCG1转运子相互作用促进胆固醇外流[46-48]。除了正常的α-HDL，从胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）缺陷的患者分离出的大的HDL也可以与ABCG1相结合，从而介导胆固醇外流[48]。LCAT与apoE水平升高存在于CETP缺陷患者的大HDL颗粒，据报道该病患者体内负载胆固醇的巨噬细胞中胆固醇经ABCG1转运子外流显著增强。在接受来自ABCG1转运子敲除小鼠的骨髓移植后，对照组动物实验性动脉粥样硬化的效果仍有争议。有报道动脉粥样硬化病变减轻[50]，但也有报道持相反结论[51]。

除了SR-BI 与ABCG1通路外，α-HDL还可以通过非特异的扩散途径介导胆固醇外流（见图4-4）。

ABCA1与ABCG1转运子的细胞水平是调节负载胆固醇细胞胆固醇外流的主要决定因素，因而在

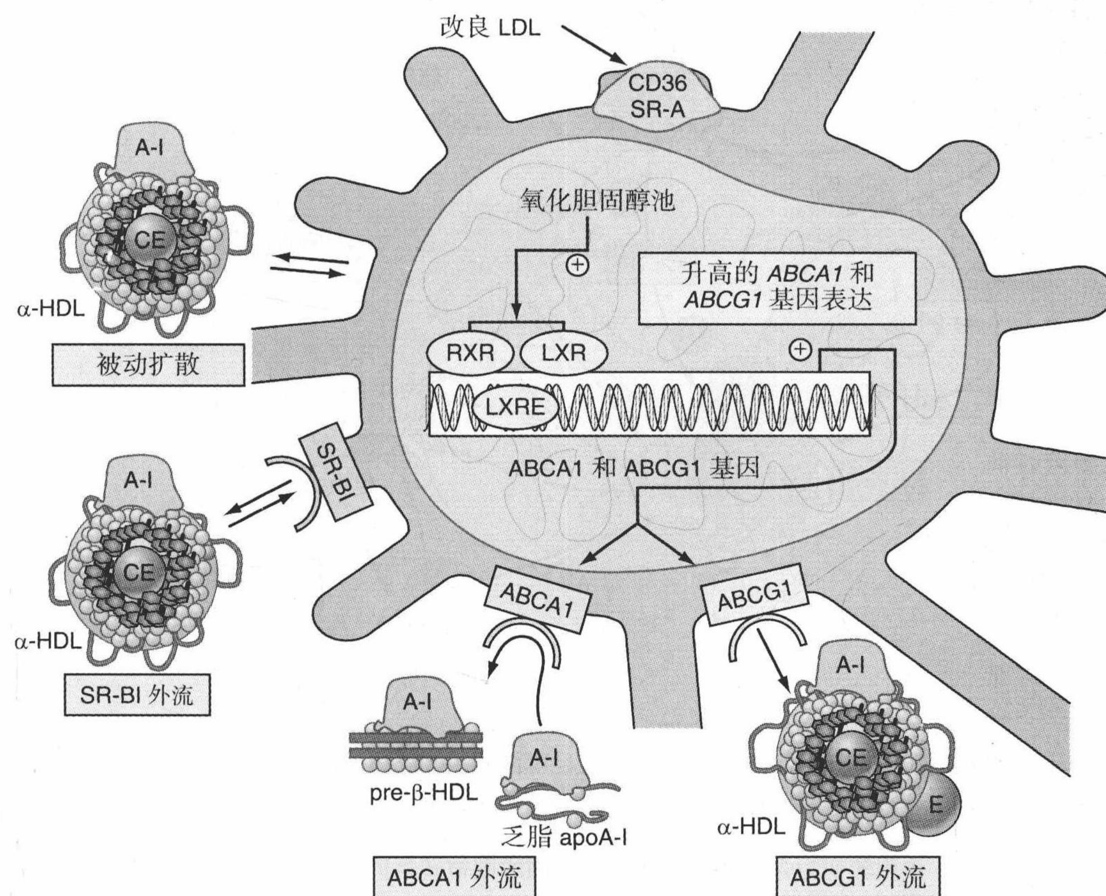


图4-4 阐述富含胆固醇的巨噬细胞中胆固醇外流的双途径。乏脂的载脂蛋白（apo）A-I与α-HDL这两个相互独立的配体，与受体和转运子相互作用后促进富含胆固醇的巨噬细胞中胆固醇外流。并伴随着乏脂的apoA-I与三磷酸腺苷结合盒A1（ABCA1）转运子相互作用，含有胆固醇的前β-HDL形成，在游离胆固醇经LCAT酯化生成胆固醇酯后，前β-HDL也转变为αHDL。αHDL与B族I型清道夫受体（SR-BI）及ABCG1相互作用使胆固醇外流增加。胆固醇还可能通过低亲和力的被动扩散途径排出到细胞外。细胞内氧化甾醇水平升高引起肝X受体/类视黄醇X受体（LXR/RXR）通路上调，继而引起转运子ABCA1与ABCG1基因表达上调。而当胞内胆固醇水平降低时，转运子ABCA1与ABCG1表达下调，将有少量的细胞内胆固醇外流。

决定胞内胆固醇水平方面起关键作用。ABCA1与ABCG1转运子基因的表达受细胞内胆固醇浓度调节。当细胞内胆固醇水平升高引起氧化甾醇水平升高，进而激活肝X受体（liver X receptor，LXR）转录因子通路。增多的细胞内LXR和维A酸X受体（retinoid X receptor，RXR）一起结合到ABCA1与ABCG1启动子上的LXR应答元件，引起ABCA1与ABCG1基因表达上调[52-56]。ABCA1与ABCG1转运子表达增强促进细胞内胆固醇外流向乏脂的apoA-I，分别形成前β-HDL与α-HDL。因此，随着细胞内ABCA1与ABCG1转运子水平升高，通过激活LXR/RXR通路，最终引起负载胆固醇的细胞胞内胆固醇浓度下降（见图4-4）。

高密度脂蛋白代谢与逆向胆固醇代谢的示意图概况

所有主要的血浆脂蛋白的代谢是相关的，涉及脂肪分解酶、载脂蛋白、受体与转运蛋白之间的相互作用。小肠分泌的富含甘油三酯的乳糜微粒将膳食脂肪转运到外周组织和肝。乳糜微粒中的甘油三酯被脂蛋白脂酶水解后转化成残粒，通过肝LDL受体相关蛋白从循环中清除（见图4-2）。VLDL由肝分泌，存在于VLDL中的甘油三酯也能被脂蛋白脂酶水解。随着甘油三酯的水解，VLDL逐步脱脂形成中间密度脂蛋白（IDL），最终成为LDL。VLDL残粒、IDL与LDL通过与肝LDL受体（LDLR）相结合而从血浆中清除（见图4-2）。LDL与LDLR的相互作用启动了肝与外周细胞中受体介导的细胞胞吞作用与LDL的降解。

HDL通过与ABCA1转运子相互作用，促进胆固醇从外周细胞（包括巨噬细胞）流出，因而在脂蛋白和胆固醇代谢中发挥着至关重要的作用（图4-5）。ABCA1 转运子在调节肝、小肠及外周细胞内的胆固醇水平中发挥核心作用。肝与小肠细胞胞内胆固醇的增多通过LXR/RXR通路导致ABCA1转运子表达上调[52-56]。乏脂的apoA-I 与ABCA1转运子结合生成前β-HDL，后者随着游离胆固醇的酯化转变为α-HDL。最为重要的临床特性是，冠状动脉中富含胆固醇的巨噬细胞中ABCA1转运子表达上调。由肝和小肠分泌的乏脂apoA-I能够与富含胆固醇的巨噬细

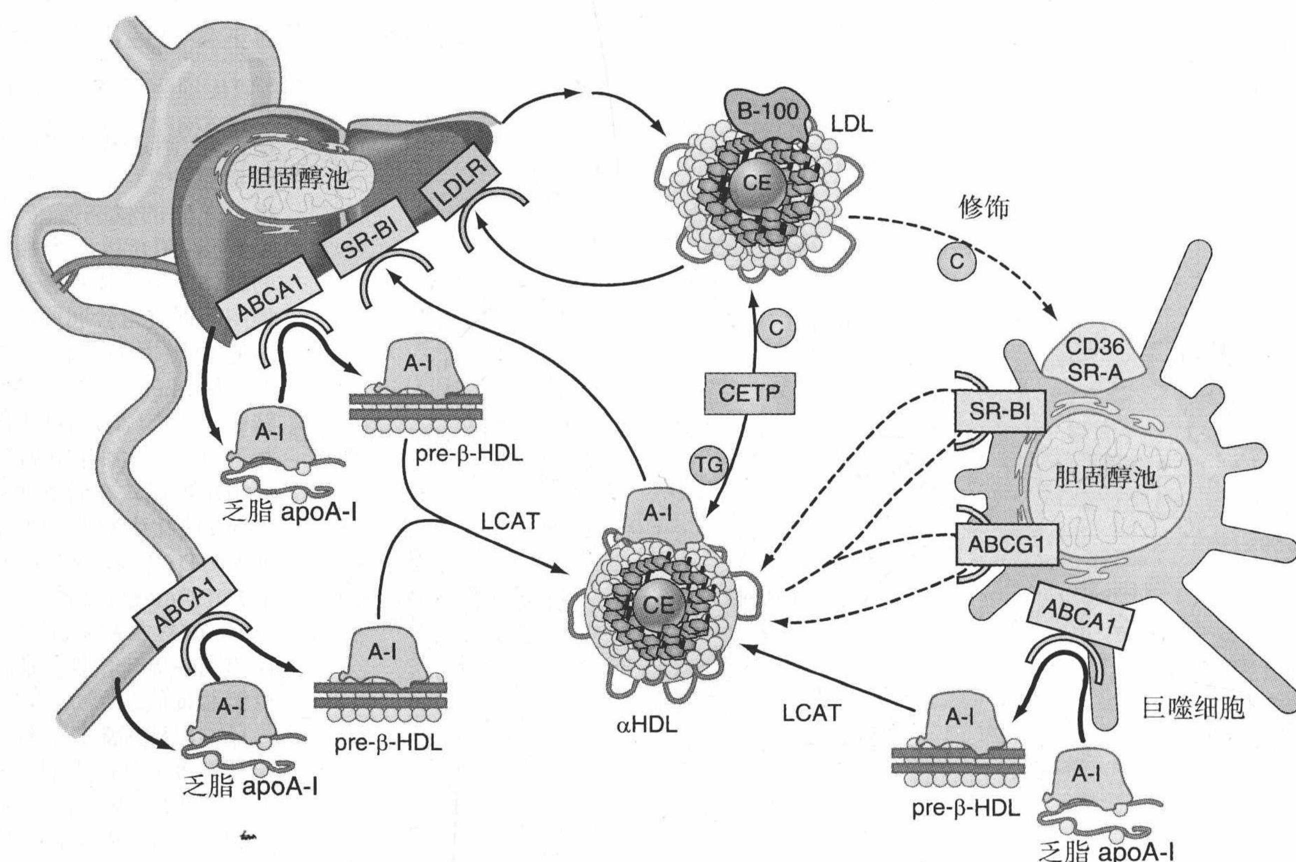


图4-5 肝、小肠及巨噬细胞的细胞内胆固醇水平由HDL进行调节。肝、小肠及巨噬细胞的细胞内胆固醇水平升高将上调ABCA1的表达水平，增加了胆固醇外流入乏脂的载脂蛋白（apo）A-I，当卵磷脂胆固醇乙酰转移酶（LCAT）将游离胆固醇酯化后，生成终产物α-HDL。细胞内胆固醇水平升高也将上调ABCG1转运子，连同B族I型清道夫受体（SR-BI）一起增加胆固醇外流入α-HDL。α-HDL经胆固醇酯转移蛋白（CETP）作用转变为含apoB的脂蛋白，胆固醇则被转运回肝。胆固醇亦可直接被转运回肝，即HDL与肝SR-BI相互作用使得无HDL的胆固醇被选择性摄取入肝。

胞中ABCA1相结合而降低细胞内胆固醇含量。在这一过程中生成的前β-HDL最终成为血浆α-HDL。在动脉壁，巨噬细胞内增多的胆固醇也可能经α-HDL与SR-BI及ABCG1 转运子相互作用而减少。因此，乏脂的apoA-I/ABCA1转运子与α-HDL/ABCG1转运子-SR-BI受体介导的胆固醇外流的双途径共同作用有效地调节了细胞胆固醇代谢。

血浆α-HDL通过两条独立的途径转运胆固醇回肝。第一条途径， HDL中的胆固醇酯经CETP介导与含apoB的载脂蛋白（诸如乳糜微粒、VLDL、 IDL与 LDL）中的甘油三酯进行交换[57]。人类HDL中绝大部分胆固醇酯都经LDL途径转运回肝[58]。另一条途径为胆固醇被SR-BI选择性从脂蛋白中清除后直接转运回肝，此过程不涉及HDL颗粒的摄入和降解[59,60]。胆固醇经SR-BI转运回肝后，HDL在肝酯酶、内皮酯酶及磷脂转运蛋白作用下重塑生成乏脂的apoA-I、前β-HDL以及酯化程度低的α-HDL。因此，胆固醇在HDL与乳糜微粒、VLDL、IDL和（或）LDL相交换后可能被转运回肝或者被HDL直接转运回肝。也有研究者认为，一部分组织胆固醇也可能通过含apoE的HDL颗粒（LpE）与肝LDLR相关蛋白及LDLR的相互作用而被转运回肝。HDL代谢的主要场所在肝和肾。影响HDL代谢的一个主要因素是HDL颗粒的大小，小的乏脂颗粒在肾代谢更快。

肝胆固醇的调节

肝细胞内胆固醇水平的调节是通过调控胆固醇合成的限速酶羟甲戊二酰辅酶A（HMG-CoA）以及三个独立的脂蛋白调节循环实现的（图4-6A-C）。肝胆固醇水平的升高引起胆固醇合成的减少与三个独立的脂蛋白循环起协同反应。第一个循环，胆固醇水平能通过增加富含胆固醇的VLDL分泌而减少——VLDL可以转变为IDL，并最终转变为富含胆固醇的LDL，同时通过降低LDLR表达水平可减少肝LDL的摄入（见图4-6A）。第二个循环，肝胆固醇增多引起LXR/RXR转录因子上调，进而导致ABCA1转运子水平升高，这促进肝细胞胆固醇外流向乏脂的apoA-I形成前β-HDL，后者经LCAT酯化胆固醇的作用最终转变为α-HDL（见图4-6B）。第三个循环，LXR途径的上调还可以使ABCG5与ABCG8的基因表达增加[61,62]，促进肝细胞胆固醇分泌入胆汁，也将增加肠上皮细胞内胆固醇流入胃肠道肠腔，从而减少胆固醇经肠肝循环返流回肝[61,62]（见图4-6C）。

肝胆固醇的减少也涉及到三个循环级联反应的调节，这将增加胆固醇合成，而伴随着肝LDL摄入与胆固醇转运至肝的增多将上调LDLR通路。肝胆固醇的减少还能引起LXR水平降低，导致ABCA1转运子表达减少。LXR系统水平下降也将减少肝胆胆固醇

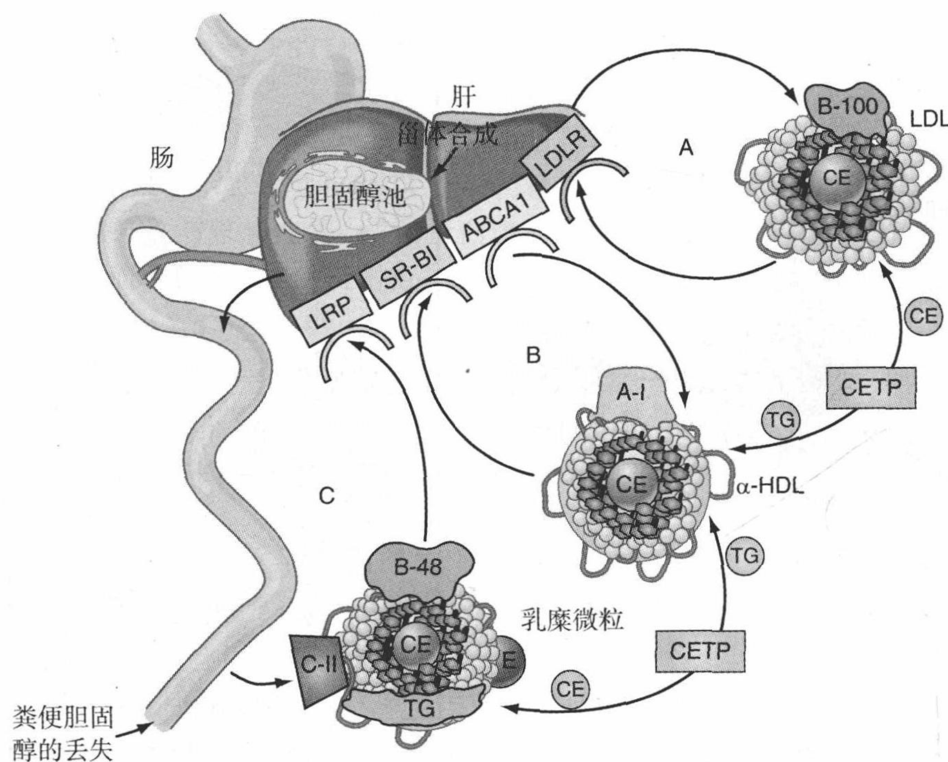


图4-6 肝细胞内胆固醇水平由胆固醇合成的限速酶羟甲戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶与三个完整的脂蛋白循环进行调节。肝胆固醇的增加引起HMG-CoA还原酶协同性下调及肝低密度脂蛋白受体（LDLR）水平下调，减少了血浆LDL的摄入。肝胆固醇的增加上调肝X受体（LXR）转录因子，进而上调三磷酸腺苷结合盒A1（ABCA1）与ABCG5/ABCG8。这些转运子在细胞水平的上调将分别增加胆固醇外流入乏脂的载脂蛋白（apo）A-I/α-HDL与HDL循环（循环B），以及胆固醇转运入胆汁（循环C）。通过尼曼-皮克C1样（NPC1L1）受体胆固醇向肠上皮细胞释放增多，这可能上调肠上皮细胞LXR/ABCG5/ABCG8，引起胆固醇流入小肠腔增多而减少了胆固醇通过肝肠循环返回入肝（循环C）。在血浆中，这三个脂蛋白调节循环与甘油三酯（TG）和胆固醇酯（CE）经胆固醇酯转移蛋白（CETP）的交换相互连通。肝胆固醇的减少将引起胆固醇合成与胆固醇/脂蛋白通路二者协同调节的反向变化。



的分泌，并可通过ABCG5/ABCG8下调使肠上皮细胞内胆固醇外流入胃肠道肠腔减少。LXR系统下调的联合作用使胆汁中胆固醇的分泌减少，进而胆固醇回流入胃肠道肠腔减少，而增加胆固醇经肠肝循环转运回肝（见图4-6C）。

三个调节循环，即LDL、HDL及乳糜微粒的肠肝循环，经CETP使胆固醇酯与甘油三酯发生交换（见图4-6）而成为一个整体。

血浆高密度脂蛋白水平的调节

公认的HDL代谢示意图（见图4-3），血浆HDL水平反映了通过逆向胆固醇转运途径来转运回肝的HDL胆固醇，这些胆固醇来自外周细胞[32]。对肝、小肠及外周细胞的胆固醇流出的调节机制深入了解，为确定血浆HDL胆固醇的来源组织提供了新的研究方向。确定血浆HDL水平极为重要的方法是在小鼠模型中对参与胆固醇代谢的关键基因进行修饰。最初的小鼠研究显示，ABCA1敲除的巨噬细胞进行骨髓移植后能促进动脉粥样硬化进展但不影响血浆HDL水平[63]。肝ABCA1转运子过表达[64,65]和选择性肝ABCA1表达下调[66,67]，分别可以导致血浆胆固醇水平升高与降低。特异性敲除肠道ABCA1可导致血浆HDL水平下降[68]。这些小鼠模型中进行的研究结果提示，约75% 和20%的HDL胆固醇分别来源于肝与小肠，而仅仅很少部分（约5%）的HDL胆固醇来源于外周细胞（见图4-7）。因此，血浆HDL胆固醇水平并不反映逆向胆固醇转运，也不能够用于检测外周细胞，尤其是冠状动脉中富含胆固醇的巨噬细胞中胆固醇外流的效率。

高密度脂蛋白代谢

血浆HDL水平的变化可根据与HDL合成或代谢相关的临床表现进行分类。大多数人体研究表明HDL的代谢速率而非合成速率是血浆HDL水平的主要决定因素。

血浆低HDL水平相关的血脂异常基因变异

ApoA-I变异

ApoA-I基因变异的个体，即apoA-I_{Milano}，是蛋白质第173位点氨基酸由半胱氨酸替代了精氨酸[69]。

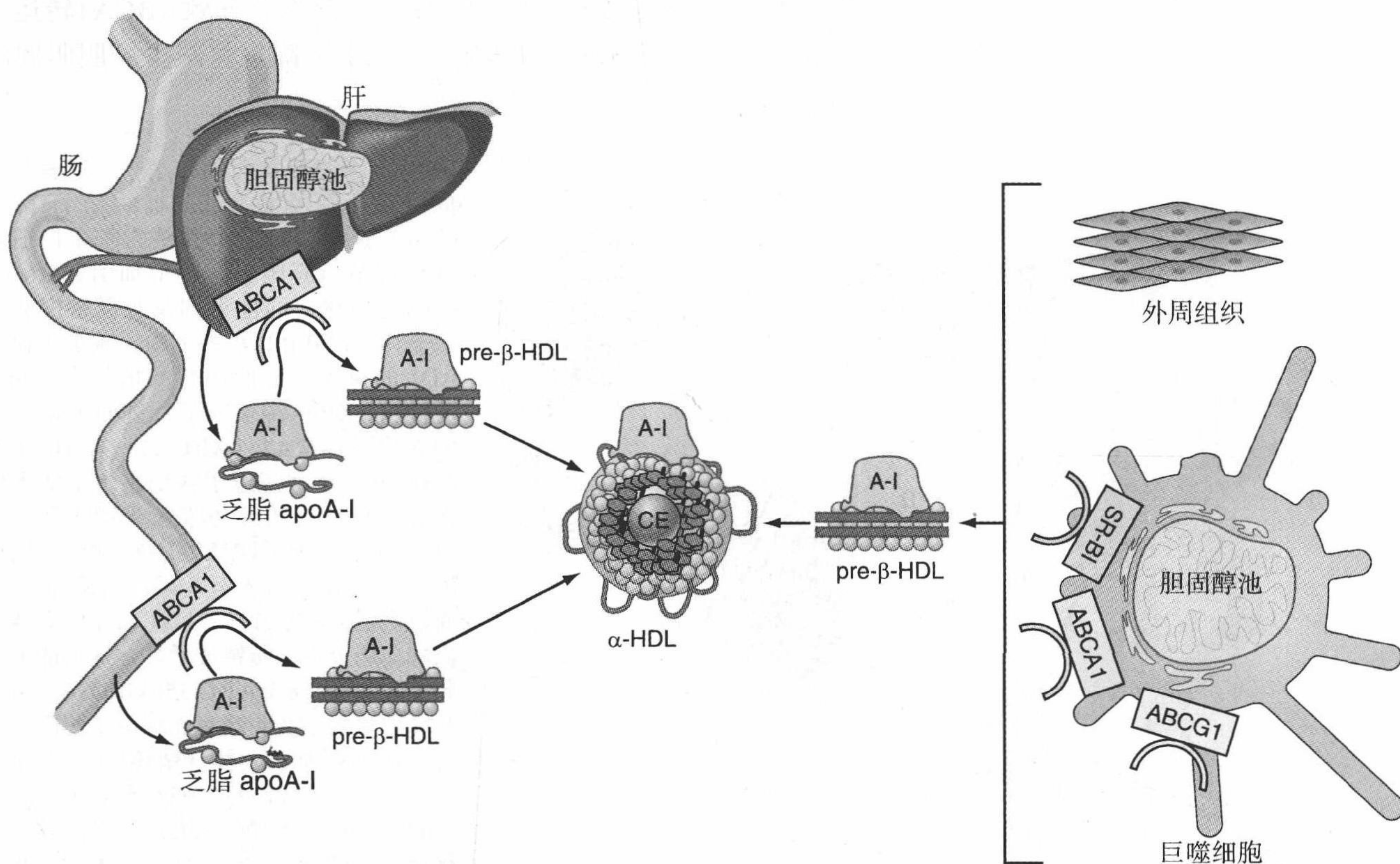


图4-7 小鼠模型中，血浆高密度脂蛋白（HDL）胆固醇水平主要由来源于肝和小肠的胆固醇决定。外周组织（包括巨噬细胞）来源的胆固醇只占血浆HDL胆固醇很小的比例（<5%）。



基因变异的杂合子个体的甘油三酯水平升高而LDL与HDL水平都降低，但CVD风险并不升高[69–71]。在对照组与apoA-I_{Milano}杂合子实验组，对放射性标记的野生型apoA-I与apoA-I_{Milano}进行了动力学研究[72]。结果显示，在对照组，apoA-I_{Milano}代谢速率快于野生型apoA-I，这与apoA-I_{milano}血浆代谢快的概念一致。野生型apoA-I与apoA-I_{Milano}在apoA-I_{Milano}杂合子组的代谢速率也快于对照组中apoA- I型代谢速率，且apoA-I_{Milano}合成速率正常。这些研究证实，apoA-I_{Milano}个体出现低HDL水平是由于异常的apoA-I蛋白代谢加快而没有严重的CVD。此外，apoA-I_{Milano}/磷脂复合物灌注后，血管外超声的临床试验研究显示，急性冠脉综合征患者的冠状动脉斑块减少[17]。另外，临床试验证实选择性升高HDL水平而其他脂蛋白水平没有大的变化时能够减少CVD发生。

其他基因变异个体，apoA-I_{Iowa}，则是蛋白质第26位氨基酸由精氨酸替代了甘氨酸[73]。apoA-I_{Iowa}患者有遗传性淀粉样疾病，经淀粉样蛋白检测证实为apoA-I的片段肽。放射性标记的野生型apoA-I与apoA- I_{Iowa}进行动力学研究发现，野生型apoA-I与apoA- I_{Iowa}的代谢都加快。此外，放射标记来源于apoA-I_{Iowa}的氨基酸经尿排泄率约为对照组野生型apoA-I经尿排泄的50%；这与异常apoA-I潴留及源于异常apoA-I_{Iowa}蛋白清除减弱而导致淀粉样疾病进展相一致[74]。

家族性低-α-脂蛋白血症患者，其apoA-I基因具有胰分泌性胰蛋白酶抑制剂（pancreatic secretory trypsin inhibitor，PSTI）限制性连锁多态性。野生型apoA-I与来自PSTI apoA-I家族的apoA-I经放射性标记后，设对照组与PSTI apoA-I患者进行动力学研究[75]。结果显示野生型与PSTI apoA-I都以较快的速率代谢，这与家族性低-α-脂蛋白血症是由于代谢率升高而非合成减弱的机制相一致。

对apoA-I_{Milano}、apoA-I_{Iowa}与 PSTI apoA-I的动力学研究发现，apoA-I发生变异的患者体内，野生型apoA-I代谢加快的原因归结为异常载脂蛋白变异体存在导致HDL相关的野生载脂蛋白代谢加快。

ABCA1

早期研究认为，Tangier疾病患者典型特征为橘黄色扁桃体，低水平LDL，HDL水平显著下降及CVD高发风险。ABCA1转运子结构变异阻止了胆固醇外流与正常αHDL的合成。apoA-I脂化失败导致生成了能被肾迅速代谢的小的乏脂HDL颗粒。HDL与apoA-I及apoA-II的动力学研究证实，低血浆HDL水平归结于小的乏脂HDL颗粒代谢加快[76,77]。

卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺陷

经典的卵磷脂胆固醇酰基转移酶（LCAT）缺乏症与鱼眼病分别由LCAT变异导致的完全与部分LCAT缺陷引起。LCAT缺乏症表型特征为多云角膜、低水平LDL、极低水平LDL，而CVD风险不升高[78]。该病LCAT活性缺陷引起前β-HDL水平升高而导致前β-HDL向α-HDL成熟转变缺陷。动力学研究显示，经典LCAT缺乏症与鱼眼病患者放射标记的apoA-I与apoA-II被迅速代谢。HDL代谢加快引起的HDL水平降低归因于小的前β-HDL不能转变为成熟的α-HDL而被迅速代谢[79]。

血浆高HDL水平相关的血脂异常基因变异

胆固醇酯转运蛋白缺陷

CETP缺陷患者的临床表型为HDL水平显著升高、多相分散LDL与相对正常的甘油三酯[80]。对于纯合子CETP缺陷是否罹患CVD风险升高抑或对CVD有保护作用尚存争议。设对照组与纯合子CETP完全缺陷的患者进行外源性放射标记的载脂蛋白与内源性预处理的$^{13}C_6$标记苯丙氨酸恒量输注的动力学研究。结果显示，纯合子CETP缺陷患者，ApoA-I代谢显著慢于对照组[81]。因此，显著升高的HDL水平归因于apoA-I与apoA-II代谢减慢。有报道，HDL代谢减慢也见于CETP抑制剂——托彻普（torcetrapib）治疗的患者[82]。纯合子CETP缺陷是否有CVD高发风险有待进一步的研究证实[83–85]。

肝酯酶缺陷

肝酯酶在HDL向乏脂的α-HDL与前β-HDL重塑中起关键作用。完全或部分肝酯酶缺陷的患者及相匹配的对照组应用预处理的D3-亮氨酸恒量输注进行动力学研究，结果显示完全肝酯酶缺陷的患者甘油三酯水平升高，而部分肝酯酶缺陷的患者甘油三酯水平正常[86]。完全肝酯酶缺陷的患者，大颗粒HDL水平升高，且代谢减慢。相反，部分肝酯酶缺陷的个体，HDL水平与代谢均正常。

家族性高α-脂蛋白血症

已证实存在单个的家系HDL与apoA-I水平显著升高而apoA-II水平正常。家系先证者是健康的，家系成员都长寿，但是家系成员太少而不足以得出确切的结论。放射标记的载脂蛋白与预处理的恒量输注都用于检测HDL代谢[87]。apoA-I合成率显著升高而



代谢率正常，提示尽管HDL与apoA-I水平显著升高但是apoA-I的代谢并不饱和。相反，apoA-II的合成与代谢都是正常的。先前显著升高的HDL水平归因于apoA-I合成选择性升高而apoA-II产物正常。

小结

他汀类药物治疗的患者，CVD复发对心血管领域进一步研究治疗策略以减少这些临床事件复发是一项挑战。来自流行病学、动物模型及早期临床试验的资料都支持"升高HDL是有效降低CVD的靶点"这一理论。我们的研究进展主要体现在对HDL调节血浆胆固醇代谢及介导胆固醇从负载胆固醇的细胞外流的机制方面。通过对HDL代谢的深入了解，使我们能更好地理解肝与小肠在决定血浆HDL胆固醇水平中的主要作用，并且修正了目前关于"HDL胆固醇反映胆固醇逆转运效率"这一认知。然而，尽管我们对于HDL代谢的认识有了很大进步，但"升高HDL最好的方法是什么"这一问题仍然存在。因此，迫切需要着眼于安全有效且明确的临床试验，以确切证实升高HDL将减少临床事件发生以及决定其他药物对于进一步降低高危患者CVD风险有益的治疗方法。

（秦 莉 陈 红 译）

参考文献

1. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D: Lipids and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992;2:23–28.
2. Gordon DJ, Rifkind BM: High-density lipoprotein: the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989;321:1311–1316.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1350–1351.
5. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
7. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
8. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
10. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 1977;62:707–714.
11. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V, et al: Regression of atherosclerotic lesions by high-density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234–1241.
12. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, et al: Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature* 1991;353:265–267.
13. Plump AS, Scott CJ, Breslow JL, et al: Human apolipoprotein A-I gene expression increases high-density lipoprotein and suppresses atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9607–9611.
14. Hoeg JM, Santamarina-Fojo S, Bérard AM, et al: Overexpression of lecithin:cholesterol acyltransferase in transgenic rabbits prevents diet-induced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11448–11453.
15. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
16. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
17. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al: Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292–2300.
18. Taylor A, Lee H, Sullenberger LE, et al: The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2243–2250.
19. Assmann G, Sokoloski EA, Brewer HB Jr: ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy of native and recombined lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:549–553.
20. Brewer HBJ, Fairwell T, LaRue A, et al: The amino acid sequence of human ApoA-I, an apolipoprotein isolated from high-density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;80:623–630.
21. Brewer HBJ, Lux SE, Ronan R, John KM: Amino acid sequence of human apoLp-Gln-II (apoA-II), an apolipoprotein isolated from the high-density lipoprotein complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972;69:1304–1308.
22. Alaupovic P: Significance of apolipoproteins for structure, function, and classification of plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1996;263:32–60.
23. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, et al: The amphipathic helix in the exchangeable apolipoproteins: a review of secondary structure and function. *J Lipid Res* 1992;33:141–166.
24. Segrest JP, Garber DW, Brouillette CG, et al: The amphipathic alpha helix: a multifunctional structural motif in plasma apolipoproteins. *Adv Protein Chem* 1994;45:303–369.
25. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, et al: Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the anti-inflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2007;117:746–756.
26. Blanche PJ, Gong EL, Forte TM, et al: Characterization of human high-density lipoproteins by gradient gel electrophoresis. *Biochim Biophys Acta* 1981;665:408–419.
27. Otvos JD: Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy. In Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (eds): Handbook of Lipoprotein Testing. *Washington DC, AACC Press*, 2000, pp 609–623.
28. Asztalos BF, Schaefer EJ: High-density lipoprotein subpopulations in pathologic conditions. *Am J Cardiol* 2003;91:12E–17E.
29. Alaupovic P: The concept of apolipoprotein-defined lipoprotein families and its clinical significance. *Curr Atheroscler Rep* 2003;21:1459–1462.
30. Bojanovski D, Gregg RE, Ghiselli G, et al: Human apolipoprotein A-I isoprotein metabolism:proapoA-I conversion to mature ApoA-I. J. *Lipid Res* 1985;26:185–193.
31. Schaefer EJ, Zech LA, Jenkins LL, et al: Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism. *J Lipid Res* 1982;23: 850–862.
32. Glomset JA: The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res.* 1968;9:155–167.



33. Schaefer EJ, Zech LA, Schwartz DE, Brewer H Jr: Coronary heart disease prevalence and other clinical features in familial high-density lipoprotein deficiency (Tangier disease). *Ann Intern Med* 1980;93:261–266.
34. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, et al: Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999;22:336–345.
35. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, et al: The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999;22:347–351.
36. Rust S, Rosier M, Funke H, et al: Tangier disease is caused by mutations in the ATP binding cassette transporter 1 (ABC1) gene. *Nat Genet* 1999;22:352–355.
37. Remaley AT, Rust S, Rosier M, et al: Human ATP-binding cassette transporter 1 (ABC1): genomic organization and identification of the genetic defect in the original Tangier disease kindred. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12685–12690.
38. Brousseau ME, Schaefer EJ, Dupuis J, et al: Novel mutations in the gene encoding ATP-binding cassette 1 in four Tangier disease kindreds. *J Lipid Res* 2000;41:433–441.
39. Lawn RM, Wade DP, Garvin MR, et al: The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest* 1999;104:R25–R31.
40. Santamarina-Fojo S, Peterson K, Knapper C, et al: Complete genomic sequence of the human ABCA1 gene: analysis of the human and mouse ATP-binding cassette A promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7987–7992.
41. Oram JF, Vaughan AM: ABCA1-mediated transport of cellular cholesterol and phospholipids to HDL apolipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:253–260.
42. Neufeld EB, Remaley AT, Demosky SJ Jr, et al: Cellular localization and trafficking of the human ABCA1 transporter. *J Biol Chem 2001*;276:27584–27590.
43. Neufeld TB, Stonik JA, Demosky SJ Jr, et al: The ABCA1 transporter modulates late endocytic trafficking: insights from the correction of the genetic defect in Tangier disease. *J Biol Chem* 2004;279:15571–15578.
44. Williams DL, Connelly MA, Temel RE, et al: Scavenger receptor B1 and cholesterol trafficking. *Curr Opin Lipidol* 1999;10: 329–339.
45. Duong M, Collins HL, Jin W, et al: Relative contribution of ABCA1 and SR-BI to cholesterol efflux to serum from fibroblasts and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 541–547.
46. Wang N, Lan D, Chen W, et al: ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;31:9774–9779.
47. Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al: ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab* 2005;1:121–131.
48. Matsuura F, Wang N, Chen W, et al: HDL from CETP-deficient subjects show enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE-and ABCG1-dependent pathway. *J Clin Invest* 2006;116:1435–1442.
49. Van Eck M, Bos ST, Hildebrand RB, et al: Dual role for scavenger receptor class B, type I on bone marrow-derived cells in atherosclerotic lesion development. *Am J Pathol* 2004;165:785–794.
50. Ranalletta M, Wang N, Han S, et al: Decreased atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice transplanted with Abcg1-/- bone marrow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2308–2315.
51. Out R, Hoekstra M, Hildebrand RB, et al: Macrophage ABCG1 deletion disrupts lipid homeostasis in alveolar macrophages and moderately influences atherosclerotic lesion development in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2295–2300.
52. Venkateswaran A, Laffitte BA, Joseph SB, et al: Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXR alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12097–12102.
53. Schwartz K, Lawn RM, Wade DP: ABC1 gene expression and apoA-I-mediated cholesterol efflux are regulated by LXR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;274:794–802.
54. Costet P, Luo Y, Wang N, Tall AR: Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. *J Biol Chem 2000*;275:28240–28245.
55. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, et al: A PPAR gamma-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 2001;7:161–171.
56. Wang N, Ranalletta M, Matsuura F, et al: LXR-induced redistribution of ABCG1 to plasma membrane in macrophages enhances cholesterol mass efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1310–1316.
57. Tall AR: Metabolic and genetic control of HDL cholesterol levels. *J Intern Med* 1992;231:661–668.
58. Schwartz CC, Vlahcevic ZR, Halloran LG, Swell L: An in vivo evaluation in man of the transfer of esterified cholesterol between lipoproteins and into the liver and bile. *Biochim Biophys Acta* 1981;663:143–162.
59. Acton S, Rigotti A, Landschulz, KT et al: Identification of scavenger receptor SR-BI as a high-density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518–520.
60. Trigatti BL, Krieger M, Rigotti A: Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thomb Vasc Biol* 2003;23:1732–1738.
61. Yu L, Gupta S, Xu F: Expression of ABCG5 and ABCG8 is required for regulation of biliary cholesterol secretion. *J Biol Chem* 2005;280:8742–8747.
62. Repa JJ, Berge KE, Pomajzl C, et al: Regulation of ATP-binding cassette sterol transporter ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem* 2002;277:18793–18800.
63. Haghpassand M, Bourassa PA, Francone OL, et al.: Monocyte/macrophage expression of ABCA1 has minimal contribution to plasma HDL Levels. *J Clin Invest* 2001;108:1315–1320.
64. Vaisman BL, Lambert, G, Amar M, et al: ABCA1 overexpression leads to hyperalphalipoproteinemia. *J Clin Invest* 2001;108: 303–309.
65. Wellington CL, Brunham LR, Zhou S, et al: Alterations of plasma lipids in mice via adenoviral-mediated hepatic overexpression of human ABCA1. *J Lipid Res* 2003;44:1470–1480.
66. Timmins JM, Lee JY, Boudygiuuna E, et al: Targeted inactivation of hepatic Abca1 causes profound hypoalphalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoA-I. *J Clin Invest* 2005;115: 1333–1342.
67. Ragozin S, Niemeier A, Laatsch A, et al: Knockdown of hepatic ABCA1 by RNA interference decreases plasma HDL cholesterol levels and influences postprandial lipemia in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1433–1438.
68. Brunham LR, Kruit JK, Iqbal J, et al: Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *J Clin Invest* 2006;116: 1052–1062.
69. Weisgraber KH, Rall SC Jr, Bersot TP, et al: Apolipoprotein A-IMilano. Detection of normal apoA-I in affected subjects and evidence for a cysteine for arginine substitution in the variant A-I. *J Biol Chem* 1983;258:2508–2513.
70. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G: Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) Mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation* 2001;103:1949–1954.
71. Chiesa G, Sirtori CR: Apolipoprotein A-I(Milano): current perspectives. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:159–163.
72. Roma P, Gregg RE, Meng MS, et al: In vivo metabolism of a mutant form of apolipoprotein A-I, apoA-I Milano, associated with familial hypoalphalipoproteinemia. *J Clin Invest* 1993;4:1445–1452.
73. Nichols WC, Gregg RE, Brewer HB Jr, Benson MD: A mutation in apolipoprotein A-I in the Iowa type of familial amyloidotic polyneuropathy. *Genomic* 1990;8:318–323.
74. Rader DJ, Gregg RE, Meng MS, et al: In vivo metabolism of a mutant apolipoprotein, apoA-I_{Iowa}, associated with hypoalphalipoproteinemia and hereditary systemic amyloidosis. *J Lipid Res* 1992;33:755–763.
75. Roma P, Gregg RE, Bishop C, et al: Apolipoprotein A-I metabolism in subjects with a PstI restriction fragment length polymorphism of the apoA-I gene and familial hypoalphalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1990;10:1753–1760.
76. Schaefer EJ, Blum CB, Levy RI, et al: Metabolism of high-density lipoprotein apolipoproteins in Tangier disease. *N Engl J Med* 1978;299:905–910.
77. Bojanovski D, Gregg RE, Zech LA, et al: In vivo metabolism of proapolipoprotein A-I in Tangier disease *J Clin Invest* 1987;80: 1742–1747.
78. Assman G, von Eckardstein A, Brewer HB Jr: Familial Analphalipoproteinemia: Tangier disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 8th ed. *New York, McGraw Hill,* 2001, pp 2937–2980.
79. Rader DJ, Ikewaki K, Duverger N, et al: Markedly accelerated catabolism of apolipoprotein AII (ApoA-II) and high-density



lipoproteins containing apoA-II in classic lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency and fish eye disease. *J Clin Invest* 1994;93:321–330.
80. Tall AR: Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993;34:1255–1274.
81. Ikewaki K, Rader DJ, Sakamoto T, et al: Delayed catabolism of high-density lipoprotein apolipoproteins A-I and A-II in human cholesteryl ester transfer protein deficiency. *J Clin Invest* 1993;92:1650–1658.
82. Brousseau ME, Diffenderfer MR, Millar JS, et al: Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition on high-density lipoprotein subspecies, apolipoprotein A-I metabolism, and fecal sterol excretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1057–1064.
83. Hirano K, Yamashita S, Nakajima N, et al: Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutations is not associated with longevity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1053–1059.
84. Moriyama Y, Okamura T, Inazu A, et al: A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Prev Med* 1998;27:659–667.
85. Hirano K, Yamashita S, Matsuzawa Y: Pros and cons of inhibiting cholesteryl ester transfer protein. *Curr Opin Lipid* 2000;11:589–596.
86. Rue IL, Couture P, Cohn JS: Evidence that hepatic lipase deficiency in humans is not associated with proatherogenic changes in HDL composition and metabolism. *J Lipid Res* 2004:45: 1528–1537.
87. Rader DJ, Schaefer JR, Lohse P, et al: Increased production of apolipoprotein A-I associated with elevated plasma levels of high-density lipoproteins, apolipoprotein A-I, and lipoprotein A-I in a patient with familial hyperalphalipoproteinemia. *Metabolism* 1993;42:1429–1434.

第 5 章

脂蛋白：致动脉粥样硬化及促动脉粥样硬化血栓形成性疾病进展的机制

Peter Libby

引言

人们发现脂质与动脉粥样硬化相关已有一百多年的历史[1]。人们用脂肪喂养家兔或许多其他物种，均发现富含胆固醇和饱和脂肪的饮食可导致动脉粥样硬化病变形成[2]。流行病学资料更加证实了血清胆固醇水平与心血管病的预后相关[3-6]。同时，在人类身上进行的病理解剖学研究亦支持血脂与动脉粥样硬化病变的形成相关联[7-10]。许多物种实验研究支持胆固醇有致动脉粥样硬化的作用。例如，在许多物种中，低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）水平与致动脉粥样硬化作用保持较好的相关性[11]。以后章节中关于遗传学研究的部分将详细阐述胆固醇与动脉粥样硬化的因果关系。LDL受体通路的揭示是一项伟大的成果，人们发现LDL受体的某个基因突变后可导致高胆固醇血症，进而使患者暴露于较高的动脉粥样硬化风险之中[12]。新近关于人群中枯草溶菌素转化酶 9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，*PCSK9*）基因的研究发现，从出生便保持较低的血胆固醇水平可有抗动脉粥样硬化作用[13]。这些令人信服的数据最终证实了Koch的假说：即较高的血LDL水平与动脉粥样硬化及其临床预后之间存在因果关系。

尽管我们已意识到血脂和动脉粥样硬化之间有较强的联系，也发现了单个基因突变可使患者罹患高胆固醇血症，进而增加动脉粥样硬化风险，然而我们对血脂的致动脉粥样硬化机制始终未研究清楚。本章节主要阐述当前我们对这一机制的认识。

炎症：许多致动脉粥样硬化危险因素的最终共同途径

既往数十年大量的研究显示，许多致动脉粥样硬化危险因素均是通过“炎症”引起动脉生物学性能改变，进而导致病变的形成和进展[14]。随后的研究发现，炎症贯穿动脉粥样硬化斑块的形成、进展及出现并发症的全过程。通常假定被修饰的脂蛋白在动脉粥样硬化形成的初始阶段起着核心的作用，被修饰的脂蛋白及其组分可诱发炎症反应，进而导致动脉粥样硬化，特别是“氧化修饰的LDL及其组分可诱发炎症反应，进而致动脉粥样硬化”这一观点已广泛得到人们接受。然而，这一观点的科学基础始终并不完善。第8章将就氧化修饰的LDL进行更加深入的讨论。许多实验室均以过渡金属作为氧化剂来氧化脂蛋白，用以研究氧化型脂蛋白对血管壁细胞和炎症细胞的作用。实验室中较常用的Fenton反应可能做的不是很纯。而且，实验室中产生的“氧化型LDL”是一种“无法定义范围”的混合物。随着化学及生物化学领域的精确性的日益提高，已明确了激活炎症及免疫反应的特异性结构。其中，有促炎活性的氧化型磷脂包括

POVPC（palmitoyl oxovaleroyl phosphorylcholine），PGPC（1-palmitoyl-2-glutaryl phosphatidylcholine）和PEIPC（1-palmitoyl-2-epoxyisoprostane-sn-glycero-3-phosphorylcholine）(图5-1)。除了在氧化型LDL中发现这些特异性的氧化型磷脂之外，这些磷脂的构象抗原决定簇还可引起动脉粥样硬化过程中体液及细胞免疫反应（见第8章）。载脂蛋白（apolipoprotein，apos）的修饰产物，如apoB中赖氨酸残基的ε氨基酸团被丙二醛修饰后可引起参与动脉粥样硬化的炎症反应[15]。

氧化型磷脂刺激炎性反应的分子机制在很大程度上仍不明确。血管或炎性细胞表面的G蛋白偶联受体可能会结合这些氧化型磷脂，特别是7次螺旋跨膜的G蛋白偶联受体可通过Ib类的磷酸肌醇3激酶（phosphoinositide 3 kinase，PI3 kinase）进行信号转导。Ib类PI3激酶上的催化亚基（p110γ）缺乏的动物，其高脂血症的致动脉粥样硬化能力削弱[16]。

除了Fenton反应之外，用活性氧修饰脂蛋白也可产生促炎的修饰产物[17]。从人动脉粥样硬化斑块中吸出的物质中发现了被次氯酸修饰的氨基酸（如氯酪氨酸）。而斑块巨噬细胞中含有髓过氧化物酶，这是一种可以产生次氯酸的酶，因此可以启动斑块内蛋白或氨基酸的修饰[18-20]。氯化apoA-I中特异性酪氨酸可干扰高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）颗粒与ATP结合盒转运子A1（ATP-binding cassette A1 transporter，ABCA1 transporter）的相互作用[21,22]。因此，这种对载脂蛋白的氧化修饰可通过降低HDL颗粒的抗动脉粥样硬化能力间接地产生促炎作用。

动脉平滑肌细胞和单核巨噬细胞一旦被促炎的细胞因子激活，其氧化酶的活性便会增强并产生超氧阴离子（superoxide anion，O_2^-）[23,24]。活化的巨噬细胞和平滑肌细胞还可产生较高水平的一氧化氮（nitric oxide，NO），但人类的动脉粥样硬化斑块相关的细胞表达诱导型一氧化氮合酶并产生足够的一氧化氮的能力远逊于啮齿类动物。动脉粥样硬化中发现了被硝化的物质，包括由一氧化氮和超氧化物结合而形成的强氧化剂过氧亚硝基盐[25]。这种硝化氧化过程同样会修饰参与动脉粥样硬化的脂蛋白。

除了被氧化修饰的LDL和HDL之外，富含甘油三酯脂蛋白亦可诱发炎性反应（图5-2）。富含甘油三酯脂蛋白可结合于LDL受体相关蛋白（LDL receptor-related protein，LRP），进而通过p38丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）与核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）途径诱发炎性反应[26]。特别是含有大量apoC-Ⅲ的富含甘油三酯脂蛋白具有促炎活性。新近的证据显示，apoC-Ⅲ诱发炎性反应是通过蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）途径实现的（图5-2）[27]。

因此，一些水平的脂蛋白、LDL、HDL、极低密度脂蛋白（VLDL）组分和其他富含甘油三酯的脂蛋白可以连接炎症反应途径，在动脉粥样硬化形成的过程中起作用。这些不同的连接机制大量地来自实验室研究和体外实验使用原位观察回收的动脉粥样硬化标本。接下来的章节集成了脂蛋白与炎症反应在多种暂发损伤进展阶段的连接机制，与我们现有的关于动脉粥样硬化和临床生物学及其脂蛋白并发症细胞和分子生物学的知识相关联。这些章节的目标是集成脂蛋白和动脉粥样硬化发生机制。

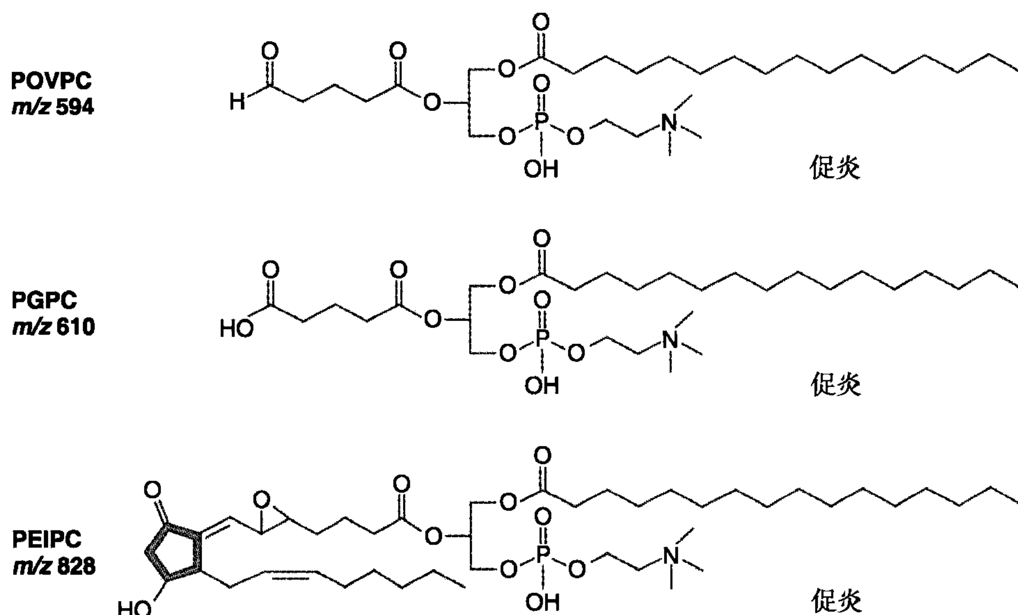


图5-1 最低限度修饰的LDL中的三种促炎的氧化型磷脂：PEIPC、PGPC和POVPC。(*Adapted from Ref. 38, with permission.*)

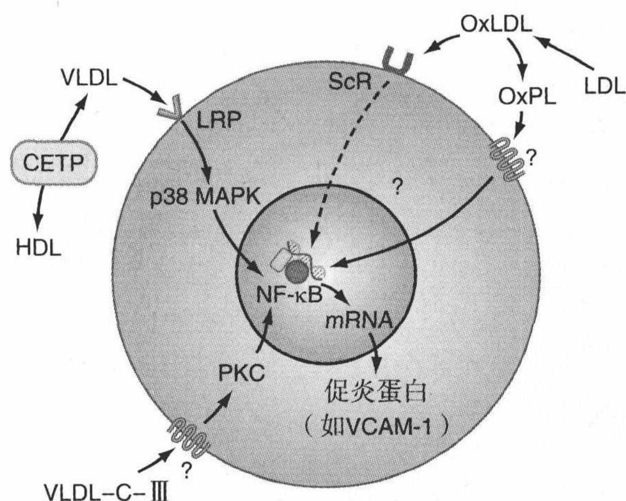


图5-2 各种脂蛋白的致动脉粥样硬化机制。LDL经过修饰后可被巨噬细胞或平滑肌细胞表面的清道夫受体（ScR）识别并摄取，最终导致泡沫细胞的形成。氧化型LDL还可提供具有生物活性的脂质（如氧化型磷脂），进而刺激血管壁细胞内的炎性反应以及白细胞向动脉粥样硬化病变处募集。这些氧化型磷脂可作用于细胞表面的受体，也可通过其他机制激活靶细胞内的炎性反应通路。在胆固醇酯转运蛋白（CETP）的作用下，极低密度脂蛋白（VLDL）中大量的甘油三酯顺浓度梯度净转运至HDL中，而HDL中的胆固醇酯则转运至VLDL内。HDL具有抗炎活性，同时可使胆固醇酯从泡沫细胞中逆转运出来。VLDL则推测可与LRP结合，进而通过下游的p38 MAPK和NF-κB途径发挥促炎作用。含有apoC-Ⅲ的脂蛋白（如VLDL）亦可导致内皮细胞炎性反应，其机制可能是通过百日咳毒素敏感型（PCK）介导，最终激活NF-κB而实现的。NF-κB可调节血管细胞黏附分子1（VCAM-1）的基因表达，而VCAM-1在白细胞向动脉粥样硬化病变募集的过程中起到重要作用。因此，肥胖和糖尿病相关的血脂紊乱可以削弱HDL介导的内源性抗炎作用，同时增强VLDL的促炎作用。（*Adapted from Ref.1, with permission.*）

脂蛋白与动脉粥样硬化的起始阶段：低密度脂蛋白的滞留

强有力的证据证明LDL是动脉粥样硬化的重要元凶，因此，许多关于该病的病理生理机制的探索均是围绕该种脂蛋白颗粒而展开的。当LDL长期过剩，便会蓄积到动脉壁内。特别是内皮受损，通透性增高的部位，更易导致LDL进入并蓄积，最终形成动脉粥样硬化斑块。传统的观察实验利用偶氮蓝（一种可与白蛋白结合的染色剂）染色动脉内膜，染色剂浓聚的部位提示内皮通透性增加，以此显示早期的病变部位[28]。定量试验用配体标记以显示内膜下LDL的蓄积[29]。电镜观察则发现，在用致动脉粥样硬化饮食喂养的动物的动脉内膜中可以见到脂蛋白颗粒和细胞外基质大分子缠绕在一起[30]。

因此，形态学观察提示，内膜下LDL的聚积可能

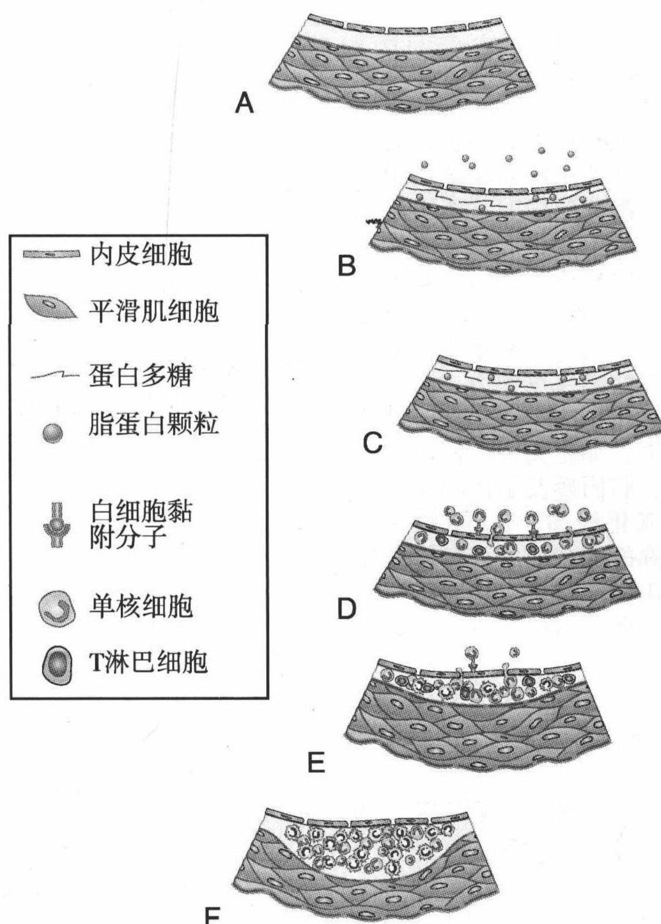


图5-3 *A*．正常动脉。正常动脉壁包括三层结构：内膜、中膜和外膜。内膜的管腔面是一层紧密相连的单层内皮细胞，与血液直接接触；其外侧是细胞外基质以及交织其中的平滑肌细胞。内膜与中膜间以内弹力膜为界。中膜包括数层平滑肌细胞及包裹在平滑肌细胞周围的富含胶原及弹性蛋白的细胞外基质。弹性动脉（如主动脉）中膜的数层平滑肌细胞板呈向心性排列。非弹性动脉的平滑肌细胞排列相对疏松，散落在细胞外基质之间。中膜与外膜间以外弹力膜为界。外膜包含神经、肥大细胞和滋养动脉，滋养动脉可将血供应至中膜的内1/3。*B*．脂蛋白沉积。脂蛋白颗粒可在动脉内沉积，其最根本原因是循环中胆固醇水平增高。脂蛋白颗粒通常与细胞外基质结合，特别是蛋白多糖，这是“沉积效应”这一概念的核心。脂蛋白在内膜下可避免与循环中的抗氧化剂接触，进而加重氧化状态。这种被修饰的脂蛋白可造成局部的炎性反应，随后导致斑块形成。其中，一部分原因是因为这种脂蛋白含有图5-1所示的特异性的脂过氧化氢物。*C*．白细胞的黏附。在高胆固醇血症的早期便会发生单核细胞与内皮细胞的黏附。各种黏附分子的表达可以加速并扩大这一黏附过程，最终导致大量白细胞向病变部位募集。*D*．白细胞进入内皮下。一旦发生黏附，一些白细胞就会迁移至内膜内。白细胞的直接迁移可能是化学趋化因子作用的结果。这些趋化因子包括被修饰的脂蛋白和一些化学趋化细胞因子，如单核细胞趋化蛋白1（MCP-1），而MCP-1则是在被修饰的脂蛋白刺激下由血管壁细胞分泌的。*E*．白细胞的蓄积。白细胞进入脂纹后便会分化并表达大量的清道夫受体，清道夫受体与被修饰的脂蛋白结合后将后者吞噬，这些单核巨噬细胞的胞浆内便出现大量的脂滴，故称“泡沫细胞”。*F*．脂核及纤维帽的形成。随着脂纹发展为一个更加复杂的动脉粥样硬化病变，大量平滑肌细胞迁移至内膜下，随后分泌大量的细胞外基质，因此在由大量巨噬细胞形成的脂质核心外便会覆盖由细胞外基质和平滑肌细胞构成的“纤维帽”。脂核内的白细胞除了分化之外还会死亡，释放其胞内物质和胞膜来源的微小颗粒至细胞外。（*Adapted from Libby P: The pathogenesis of atheroscle-rosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, Blackwell Publishing, 2001, with permission.*）

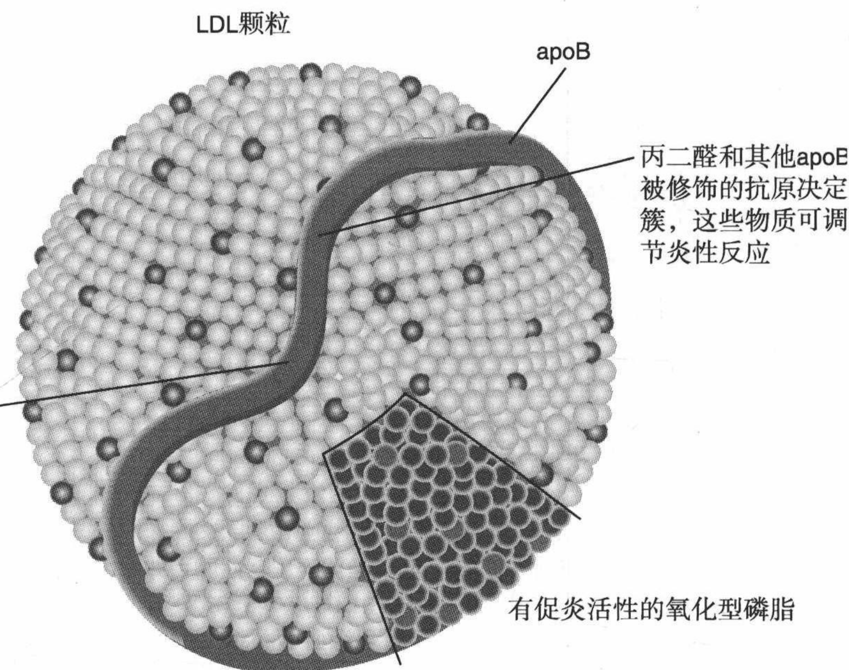


图5-4 LDL是一个类似球形的结构。它有一个富含胆固醇酯的核心；其外包被着由磷脂（图中深色小球所示）和非酯化胆固醇（图中浅色小球所示）构成的疏水性外壳。LDL中的蛋白一多半是apoB，而apoB围绕在LDL的赤道线上。载脂蛋白上的赖氨酸残基可被丙二醛或其他氧化反应产生的分子共价修饰。如正文中所阐述，磷脂、胆固醇及胆固醇酯亦可被氧化修饰。apoB中一个特殊的氨基酸序列可能介导LDL颗粒与蛋白多糖结合，进而促进LDL的滞留和氧化修饰。

是其与细胞外基质结合的结果（图5-3A）。LDL颗粒与细胞外基质成分相互作用的具体细节已有所描述（图5-4）。apoB上的一个特异性位点会以一种关键方式影响LDL与蛋白多糖的结合[31]，特别是细胞外基质中富含硫酸软骨素的蛋白多糖[32]。尤其是双糖链蛋白多糖（biglycan）和多功能蛋白聚糖（versican）在结合富含apoB颗粒的过程中尤为重要。这些硫酸软骨素蛋白多糖的过量生成在动脉粥样硬化发生的最初阶段起到重要作用。随着血流张力的增加，人血管平滑肌细胞不断合成更多的蛋白多糖分子[33]。因此，平滑肌细胞不断地分泌细胞外基质，改变自身结构以适应生物力学的刺激，最终为动脉粥样硬化的发生提供了肥沃的土壤。

LDL的不同类型与细胞外基质相互作用的情况不尽相同。与大而轻的LDL相比，致密小LDL更易结合蛋白多糖[34,35]。致密小LDL常见于合并高甘油三酯血症和低HDL血症的个体，即所谓的“代谢综合征”和“糖尿病血脂紊乱”（详见第37章）。致密小LDL颗粒的蓄积与其他两个代谢紊乱的机制可以部分解释为何这类患者易患动脉粥样硬化。致密小LDL亦可解释为何糖尿病患者即使其LDL胆固醇水平正常或接近正常，却仍有较高的动脉粥样硬化风险。

除了LDL与细胞外基质的直接作用外，一些其他的酶类也可促进LDL在内膜下蓄积。比如，脂蛋白脂酶（lipoprotein lipase，LPL）可以通过其非酶促活性部分直接桥联LDL颗粒和细胞外基质[32]，而血管壁内的巨噬细胞即可合成LPL。因此，尽管毛细血管内的LPL有抗动脉粥样硬化的活性，而血管壁内局部的LPL却可通过增加LDL在内膜下的蓄积而产生致动脉粥样硬化作用。又如，斑块内分泌型磷脂酶的过表达可通过促进LDL与蛋白多糖的结合而促进LDL在内膜下沉积[35]。同样，分泌型神经磷脂酶亦可增加脂蛋白颗粒在动脉壁内的聚积[32]。可见，在动脉粥样硬化早期，许多因子均促进LDL在内膜下沉积。首先，病变局部血管内皮通透性增加，进而LDL进入内皮下，通过静电力和后续的特异性相互作用与内皮下的硫酸软骨素蛋白多糖结合在一起；同时还有一些其他的酶促进这一“结合”过程，最终导致了脂蛋白沉积到内膜下或在内膜下滞留时间延长。

动脉内膜提供了一个隔绝血液中抗氧化剂的环境[36]。若失去抗氧化剂的保护，LDL在这种环境中被蛋白多糖结合，滞留时间越长，越有可能被氧化修饰。在进展期的病变中，随着微血管的破裂，红细胞外渗，血液沉积在细胞外间隙，提供大量的铁，这些铁可通过Fenton化学法催化氧化反应。由于脂蛋白结合在细胞外基质上，髓过氧化物酶和磷脂酶便会有大量的机会将其修饰。正如既往的观察发现，这种方式生成的被氧化的磷脂可激发周围血管壁细胞和白细胞的炎性反应。因此，“沉积效应”是联系脂蛋白在病变处沉积和促炎过程进而导致动脉粥样硬化形成的重要机制[32]。

高密度脂蛋白：抗动脉粥样硬化的脂蛋白

大量的流行病学证据支持HDL是动脉粥样硬化的保护性因素（见第4章和第10章）。Glomset首次假设HDL在胆固醇逆转运中能发挥作用[37]。新近的证据（第4章所阐述）已阐明HDL是如何介导胆固醇从高脂质负荷的泡沫细胞外流而出。ABCA1介导胆固醇流向新生的HDL；而ABCG1介导胆固醇从周围细胞流向成熟的HDL。清道夫受体B组I型（Scavenger receptor class B type I，SR-BI）介导合成类固醇的器官和肝从HDL中摄取胆固醇。人类的基因突变（如Tangier病，见第4章）证实了HDL在巨噬细胞中沉积脂质的作用。体外实验也证实了HDL的成分介导脂质从富含胆固醇细胞中外流的能力。因此，HDL会促进胆固醇逆转运，而后者则是心血管的重要保护因素。

除了转运胆固醇的作用外，HDL还有抗炎及抗氧化的能力。Navab及其同事证实了HDL相关的磷脂酶可分解被修饰的LDL相关的有促炎活性的氧化型磷脂[38]。HDL中的抗氧化蛋白，如血小板活化因子（platelet-activating factor，PAF）乙酰水解酶和对氧磷酶1（paraoxynase-1，PON-1）已被证实存在。新近的蛋白质组学研究更进一步证实了与HDL相关的十二个蛋白，其中一些蛋白可改变动脉生物学性能。HDL与一些补体调节蛋白和蛋白酶抑制剂有关（图5-5）[39]。在动物体内试验支持HDL具有抗炎活性[40]。例如，在受损的动脉中输注HDL可减少VCAM的表达[41]。

然而，不是所有HDL都有抗炎活性，目前推测有些HDL颗粒具有促炎活性。在全身炎症状态下，一些急性期反应物，如血清淀粉样蛋白A（serum amyloid A，SAA）的水平升高。就像C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）一样，在急性期感染或组织损伤的状态下，SAA的水平可升高10～100倍。SAA同时具有亲水性及疏水性，可与HDL结合并取代HDL上具有抗动脉粥样硬化活性的蛋白[38]。可见，在急性炎症状态下，HDL可能会失去其抗动脉粥样硬化的能力。体外试验已经证实，在某些特定条件下，HDL的确可以诱发炎性反应。

尽管流行病学资料显示，HDL与心血管病之间存在联系已是毫无争议的事实，但却并不十分确定是否对HDL进行干预会使心血管患者获益。因此，要明确这一重要的临床问题，尚需进一步观察对HDL及其载脂蛋白进行干预后的临床效果。

脂纹形成

LDL颗粒在内膜内沉积为炎性反应提供了条件，最终导致斑块形成（图5-3 B和C）。在过去的数十年

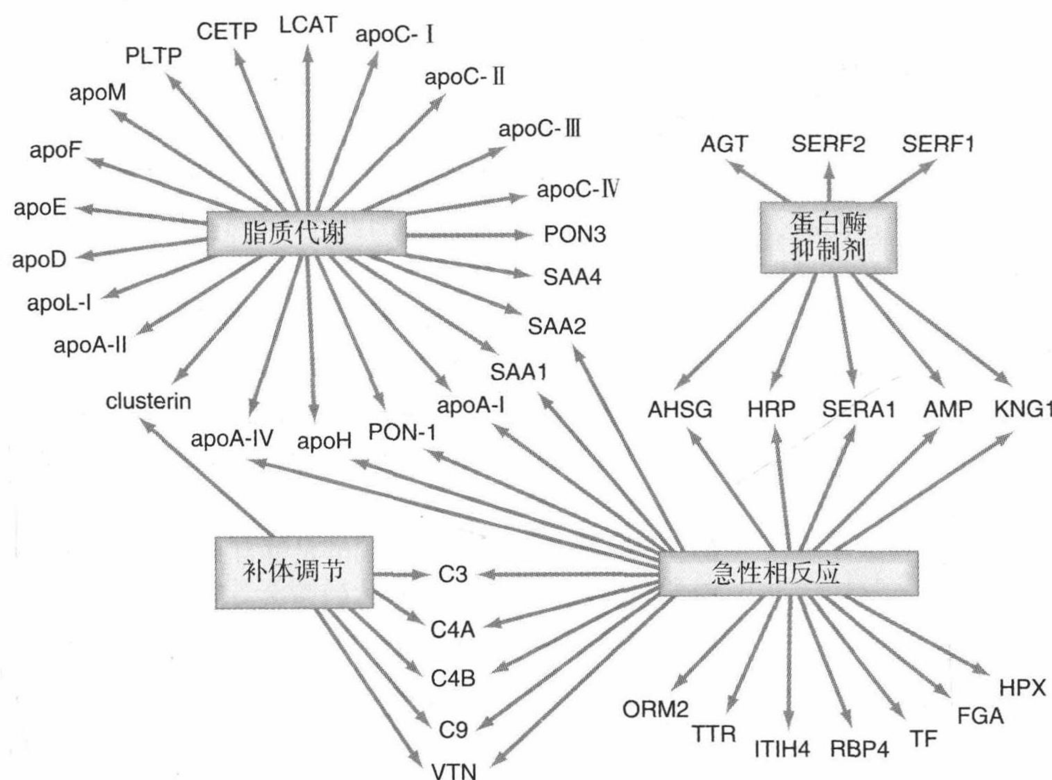


图5-5 HDL的生物学性能和分子功能总汇。已对总HDL和HDL_3中的蛋白进行了蛋白组学分析，结果发现许多类不同功能的蛋白，包括：脂质代谢类、急性相反应类、蛋白酶抑制剂活性类、补体调节类等。AGT，血管紧张素原；apo，载脂蛋白；AHSG，α-2-HS-糖蛋白；AMP，bikunin；apoH，β-2-糖蛋白I；CETP，胆固醇酯转运蛋白；FGA，纤维蛋白原；HPX，人血红素结合蛋白；HRP，结合珠蛋白；ITIH4，间-α-胰蛋白酶抑制剂重链H4；KNG1，激肽原1；LCAT，卵磷脂-胆固醇乙酰转移酶；ORM2，α1-酸糖蛋白2（人类黏蛋白2）；PLTP，磷脂转运蛋白；PON-1，对氧磷酶1；RBP4，视黄醇结合蛋白；SAA，血清淀粉样蛋白A；SERA1，α1-抗胰蛋白酶；SERF1，丝氨酸肽酶抑制剂F族1蛋白；SERF2，α-2-抗纤维蛋白溶酶抗体；TF，转铁蛋白；TTR，转甲状腺素蛋白；VTN，玻璃黏连蛋白。（*Adapted from Ref. 22, with permission.*）



中，人们已广泛研究了高脂血症所导致的第一个细胞反应——即血白细胞的募集（图5-3D）[42,43]。正常情况下，动脉内皮较光滑，可防止与血白细胞较长时间接触；然而，在氧化修饰的脂蛋白或炎性成分（如细胞因子）的作用下，内皮细胞管腔面暴露组织结构，有利于血白细胞黏附。内皮细胞-白细胞黏附分子分为选择素和免疫球蛋白G（immunoglobulin G，IgG）超家族两种[44]。选择素中参与动脉粥样硬化的是P选择素，它在血小板和内皮细胞均有存在，并已在动脉粥样硬化斑块中发现[45]。选择素的作用是介导白细胞在单层内皮细胞表面“滚动”及“跳跃”。IgG超家族成员则负责在白细胞募集于病变部位后，介导单核白细胞与内皮细胞更长时间的黏附接触[46]。细胞间黏附分子（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）在这一过程中作用并不像VCAM-1那么重要[47]。在许多物种中进行的实验已充分证实了VCAM-1在病变早期起到了重要的作用，同时证明了高胆固醇血症可显著促进VCAM-1的表达。值得进一步探索的是，在人类VCAM-1并不在整个病变早期均持续停留在内皮细胞上，而进展期病变中则在新生血管腔内持续表达[48]。尽管如此，大量的文献证明高胆固醇血症和黏附分子表达水平升高是有联系的。

假设高脂血症时全部血管床受到一样高的胆固醇负荷，那么为何早期白细胞及黏附分子表达有部位的差异？强有力的证据证明，早期白细胞募集部位的选择与局部流体力学特点有关[42]。剪切力低及湍流的部位特别容易形成病变，即使在内皮细胞正常的情况下，这些部位的生物力学条件对抗动脉粥样硬化的能力也比较低。层流的部位，动脉粥样硬化发生率相对较低，因为层流剪切力可增加内皮型一氧化氮合酶的表达。这种酶可合成内源性血管舒张因子·NO，而·NO可抑制VCAM-1的表达，进而减少白细胞与正常内皮的相互作用。层流剪切力还可增加超氧化物歧化酶的表达，这是一种内皮细胞合成的内源性抗氧化物。另外，剪切力还可影响一种可能会对动脉粥样硬化有保护作用的基因，即Kruppel样因子2（Kruppel-like factor-2，KLF2）基因[49,50]。在湍流部位，这些保护机制减弱，白细胞黏附便增加，这便可解释为何同样面临高胆固醇血症，某些部位就易患动脉粥样硬化。

一旦白细胞接触并附着到内皮细胞，便需要一种化学趋化信号使白细胞穿过内膜（图5-3E），“趋化因子”便是这一使命的承担者。趋化因子是细胞因子的一个亚类，是炎症或免疫反应时所产生的一种蛋白递质[51,52]。大量的试验研究和在人类中的观察资料证实，在动脉粥样硬化斑块形成的早期，白细胞募集过程中，大量的趋化因子及其受体参与其中。这些“配体-受体”组合包括单核细胞趋化因子蛋白1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）、白介素8（interleukin-8，IL-8）和一种新的趋化因子——fractalkine。小鼠动脉粥样硬化模型的功能缺失研究结果支持这些趋化因子参与了动脉粥样硬化的形成[53]。与黏附分子类似，高脂血症增加了这些趋化单核细胞的趋化因子的表达。新近的研究结果强调了高脂血症时这一小群被趋化的单核细胞的重要性，特别是在高胆固醇血症的小鼠模型中的一小群高表达Ly-6c的有促炎活性的单核细胞[54,55]。这些有促炎活性的单核细胞优先进入内膜下，进而参与病变的形成。除单核细胞外，T淋巴细胞在病变早期亦进入内膜下。尽管数量不及单核/巨噬细胞，但T细胞对病变的产生亦起到重要作用[56,57]。T细胞表面的CXCR-3（一种趋化因子受体）可能负责引导T细胞迁移至新生脂核。特别是T细胞分泌的干扰素γ（interferon-γ，IFN-γ）诱导的一些趋化因子可在病变早期促进T细胞的聚积[58]。

20世纪50年代首先发现动脉粥样硬化斑块中存在肥大细胞，如今的实验室研究已证实了这类细胞参与了动脉粥样硬化（至少是在啮齿类动物中）的形成和发展。肥大细胞的产物可促进一系列炎症反应过程，还可使脂蛋白重构，且重构后的脂蛋白致动脉粥样硬化能力增强[59,60]。新近的转基因小鼠中进行的“功能获得性”和“功能缺失性”药理学试验以及类似的试验支持肥大细胞在动脉粥样硬化中发挥作用[61,62]。然而，小鼠的宿主免疫反应可能相较人类更加依赖肥大细胞，因此还不能轻易将这一结论推广至人类。

一旦在动脉内膜沉积，血单核细胞便转变为巨噬细胞。在动脉粥样硬化斑块内，巨噬细胞吞噬大量的脂质，显微镜下见胞浆内大量脂滴，呈“泡沫样”，因此得名“泡沫细胞”。但仅凭经典的apoB/apoE或LDL受体，细胞还是不能摄取大量的胆固醇，因为当细胞摄取的胆固醇足够自身利用时，便会有一系列机制抑制这些受体的表达。但是“清道夫受体”却可摄取大量胆固醇，最终使其过量并在胞浆内堆积[63]。动脉粥样硬化中的清道夫受体包括巨噬细胞清道夫受体A（scavenger receptor class A，SR-A）、

CD36和血凝素样家族（lectin-like family）。清道夫受体在促炎条件的作用下表达明显增加，且细胞内胆固醇水平升高后其表达也不被抑制。因此，当巨噬细胞暴露于炎性条件时便形成了动脉粥样硬化病变早期的特征性改变——泡沫细胞。

总而言之，脂蛋白及其产物在"脂纹"这一动脉粥样硬化早期病变的形成过程中起到关键作用。脂纹中最具特点的是"泡沫细胞"（图5-3F）。白细胞黏附的增加、跨膜迁移及转化均与高脂血症有关。可见高脂血症影响动脉硬化早期的每个环节（图5-3 A-F）。

脂质与病变进展

动脉粥样硬化病变的早期形态——脂纹很少会导致临床并发症，它甚至会消退。但是随着血管平滑肌细胞和复杂的细胞外基质（不仅包括糖蛋白，还包括胶原和弹力纤维）的增殖聚积，动脉粥样硬化病变出现进展。正常人的动脉内膜含有散在的平滑肌细胞[64]。当血管壁固有细胞及活动的炎细胞释放生长因子后，并在一些趋化递质的作用下，中膜平滑肌细胞开始增殖，并合成更多的细胞外基质。同时，在内膜炎性细胞释放的趋化因子的作用下，以前静止在中膜的平滑肌细胞开始向内膜迁移。已知在平滑肌细胞的"趋化"和"增殖"过程中发挥作用的因子包括：血小板源生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）、成纤维生长因子（fibroblast growth factor，FGF）和肝素结合性表皮生长因子（heparin-binding epidermal growth factor，HB-EGF）。当遇到活性形式的转化生长因子β（transforming growing factor-β，TGF-β）时，平滑肌细胞合成的细胞外基质显著增加。虽然TGF-β可抑制平滑肌细胞增殖，但却显著增加间质胶原的含量，而间质胶原则是参与动脉粥样硬化斑块的一个重要组分。

值得探索的是，随着内膜中平滑肌细胞及其合成的细胞外基质的堆积，内膜体积逐渐增大，但斑块却很少突向管腔，除非它已经长到足够大。相反，在一定长的时间内，动脉壁均是向外扩张以适应病变生长（图5-6 A和B，图5-7和图5-8）。这种动脉粥样硬化斑块的几何重构被称作"代偿性扩张（compensatory enlargement）"或"正性重构（positive remodeling）"，除了少量从机械角度的研究外尚未有更深刻的剖析[65-67]。当然，细胞外基质必

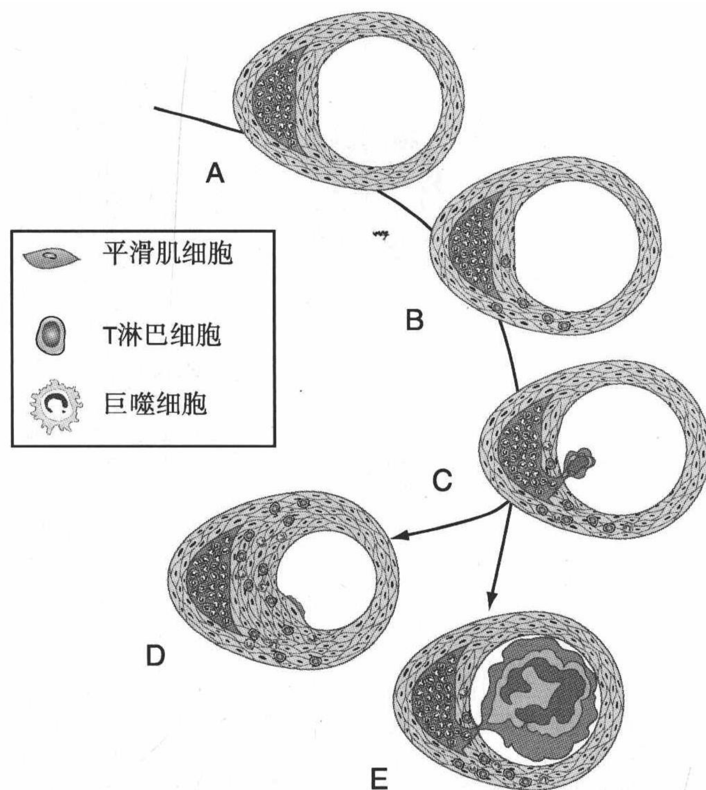


图5-6 斑块破裂，血栓形成及愈合。*A*．动脉粥样硬化过程中动脉重构。在动脉粥样斑块的早期，血管通常向外扩张以保证管腔面积足够大，这一现象称作"代偿性扩张（compensatory enlargement）"。这可能会使医生在冠脉造影过程中低估病变的严重程度。*B*．伴有局部炎症的不稳定斑块。斑块常合并局部炎症。通过对破裂斑块及致死性心肌梗死的病变进行分析发现，斑块常有明显的巨噬细胞和T淋巴细胞浸润。这两种白细胞和破裂斑块局部的血管壁固有细胞具有明显的炎性反应标记物。*C*．斑块的纤维帽破裂继发血栓形成。斑块破裂会导致凝血因子与暴露的胶原接触，同时在巨噬细胞释放的组织因子（TF）的作用下诱发凝血瀑布，最终导致血栓形成。此时，斑块破裂部位便是血栓的起源点。正常的动脉壁拥有数个纤溶和抗栓机制以抵抗血栓形成或溶解原位开始形成的栓子。这些抗栓或溶栓分子包括血栓调节蛋白、组织型和尿激酶型纤溶酶原激活物、硫酸肝素蛋白多糖（HSPG）、前列环素（prostacyclin）和一氧化氮（NO）。当血栓胜过内源性纤溶机制时，血栓便会增大，最终导致动脉管腔阻塞（E）。在某些情况下，血栓可自溶或机化形成附壁血栓而不堵塞管腔，此时可无临床症状。随后血栓导致的纤维化愈合可引起纤维增殖反应而产生一个纤维化的病变，这个病变可发展为一个偏心性病变，导致管腔显著狭窄（D）。*D*．附壁血栓导致斑块纤维化及病变进展，进而导致管腔狭窄。局部的血栓激活可导致平滑肌细胞分泌产物。血小板释放某些蛋白，如血小板源生长因子（PDGF）和转化生长因子β（TGF-β）可促进平滑肌细胞增殖并释放更多的胶原。由此，一个非闭塞性的附壁血栓，尽管可以没有临床症状或仅仅引起不稳定型心绞痛（而不是心肌梗死），却可以因为随后的"愈合反应"而导致病变纤维化侵蚀管腔。随后，一个仅有较薄纤维帽且极易破裂的"易损（vulnerable）斑块"便转变成一个纤维帽较厚的"稳定（stable）斑块"。血管成形术便是利用这一原理对斑块造成人为挤压创伤，促进其"愈合"成一个稳定斑块。*E*．斑块破裂后形成一个更大的，足以阻塞管腔的血栓，便可能导致急性心肌梗死。当一个血栓完全阻塞管腔时，下一步起决定意义的便是侧支循环的情况。倘若一个患者发生慢性多支闭塞，往往会形成侧支循环，在此情况下，即使某支冠脉被血栓完全阻塞，由于侧支循环的存在，仍不会导致心肌梗死，或仅会导致很轻的或非ST段抬高型心肌梗死。但倘若一个患者没有既往的慢性狭窄性病变，此时斑块破裂继发梗阻性血栓后便会导致ST段抬高型心肌梗死。这便解释为何有些患者的首次发病症状便是急性心肌梗死或猝死。（*Adapted from Libby P: The pathogenesis, prevention, and treatment, of atherosclerosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, Blackwell Publishing, 2008, with permission.*）

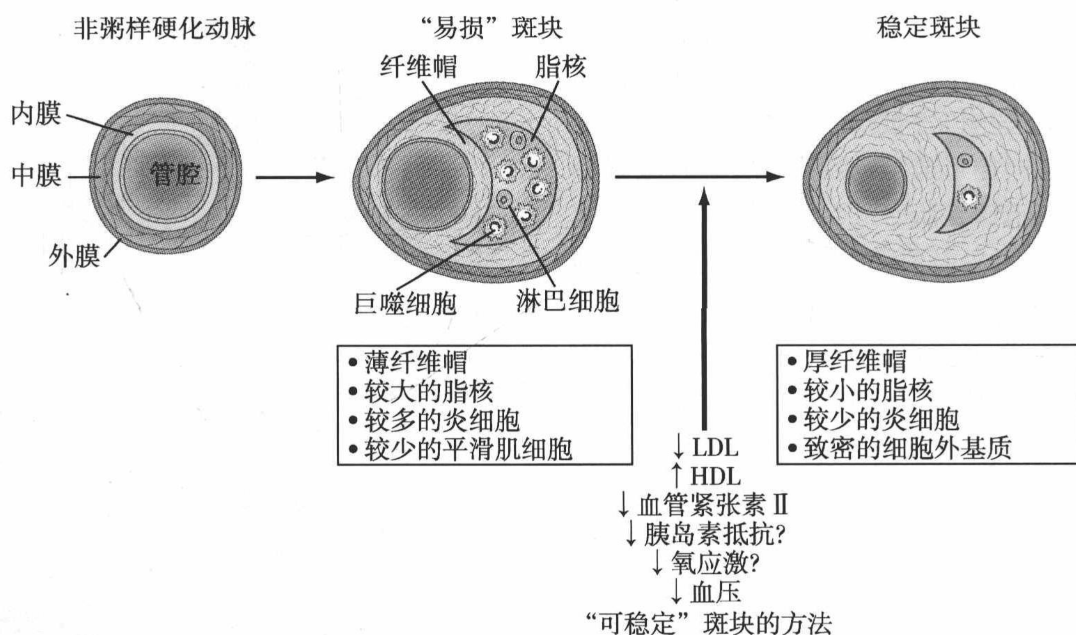


图5-7 "易损"斑块的演变。非粥样硬化动脉（左）包括三层结构。在动脉粥样硬化的早期，斑块经常外向生长以保证管腔面积（中）。病理学研究显示大部分破裂并导致急性心肌梗死的斑块均含有一个较大的脂核和许多炎细胞，特别是巨噬细胞。激活的炎性细胞分泌一些物质能减少胶原合成并促进胶原降解，进而导致脂核表面的纤维帽变薄。在纤维帽中胶原降解的过程中，平滑肌细胞的凋亡也起到一定作用。活化的巨噬细胞表达组织因子（一种可激活凝血瀑布的物质）。较薄的纤维帽破裂致使组织因子和血液中的凝血因子接触最终导致血栓形成。而使病变稳定的目的在于，通过从性质和功能方面改变易损斑块的特性以降低急性冠脉事件的发生，而非使斑块缩小（右）。降低LDL可减少胆固醇转运至斑块，增加HDL可加强胆固醇从斑块中外流。降低LDL并抑制血管紧张素Ⅱ可减少斑块内的氧应激（如活性氧产物、脂质过氧化物和氧化型LDL的蓄积）。相对于一些经典的机械治疗手段（如冠脉旁路移植术、动脉内膜切除术或血管成形术），这些无创的治疗手段可通过对斑块的生物学特性进行干预，使其从"易损"斑块转变为"稳定"斑块，最终实现预防心血管事件（如心肌梗死、卒中）的目的。(*Adapted from Ref. 96, with permission.*)

须被水解一部分才能有空间使迁移的平滑肌细胞通过致密的动脉壁；弹力膜亦需扩张以适应病变的生长，这同样需要蛋白水解。这种正性重构不会导致管腔狭窄或组织缺血的症状，可能会掩盖病情。

随着动脉粥样硬化斑块的进展，其内组分重新分布。在典型的偏心斑块出现脂核及其上的"纤维帽"[68]。纤维帽由平滑肌细胞和胶原构成，脂核则是泡沫细胞的堆积。细胞外亦有胆固醇沉积，包括在纤维帽中及细胞外间隙与胶原结合的胆固醇。胆固醇以胆固醇酯的形式沉积，也可以胆固醇-水合物（一种可以在斑块中形成结晶的物质）的形式沉积。脂蛋白在病变进展中的作用可能是促进炎症反应并导致斑块不稳定。炎性介质可促进平滑肌细胞迁移、增殖并分泌细胞外基质和蛋白水解酶，最终导致动脉细胞外基质的重构。

动脉粥样硬化血栓形成：动脉粥样硬化斑块的并发症

随着动脉粥样硬化进展，斑块脂核中发生了许多改变。巨噬细胞不仅会增殖而且会死亡。巨噬细胞死亡可因"肿瘤病（oncosis）"（"意外的"细胞死亡）；也可因为凋亡（一种能量依赖的程序性死亡）[69-71]。肿瘤病的特点是细胞膨胀，进而具有较多脂质负荷的巨噬细胞胞浆内的物质释放到细胞外。由于缺乏正常细胞的抗氧化机制，同时与细胞外的磷脂酶、神经磷脂酶及活化细胞释放的活性氧接触，死亡的巨噬细胞释放的胆固醇酯被氧化修饰并持续保持促炎状态。

当巨噬细胞程序性死亡（凋亡）时，可以出芽的方式形成膜包裹的微颗粒，即凋亡小体（apoptotic bodies）。病变处的巨噬细胞在促炎介质（如CD154，亦称CD40配体）的作用下，表达编码组织因子的基因，而组织因子则是一种潜在的促凝剂[72]。凋亡小体的表面上携带这种固有的膜蛋白为血栓形成提供了条件。

同时，斑块纤维帽的生物学特性会发展。纤维帽中的平滑肌细胞也不能逃脱凋亡的命运。内膜的平滑肌细胞可表达FAS，FAS是一种死亡信号——Fas配体的受体，在病变中活化的白细胞中表达[73]。富



图5-8 动脉粥样硬化斑块的生命周期图解。正常人类冠脉有典型的三层结构。成年人的典型内膜层含有散落在细胞外基质的少量平滑细胞。中膜包括数层平滑肌细胞，与内膜相比，中膜平滑肌细胞排列更加紧密，且周围充满了富含胶原和弹力纤维的基质。在动脉粥样硬化早期，炎性细胞募集，随着动脉向外重构，脂质堆积形成脂核。若炎症状态始终未祛除，且一些危险因素（如血脂紊乱）持续存在，脂核便会不断增长；另外，活化的白细胞分泌可降解细胞外基质的蛋白水解酶，而促炎的细胞因子（如IFN-γ）又可限制新胶原的产生，这些变化可导致纤维帽变薄，使其变得很脆而容易破裂。斑块破裂后，血液与斑块中的组织因子接触，进而激活凝血瀑布。凝血反应产生的凝血酶（thrombin）能活化血小板，这些活化的血小板进一步促进血栓形成。冠脉管腔被血栓持续阻塞可导致急性心肌梗死（右下图中左室前壁所示的阴影部分）。由于内源性纤溶亢进或采取溶栓治疗，血栓还可以溶解。然而，凝血酶诱发的瘢痕愈合反应可引起平滑肌分泌产物。活化的血小板释放PDGF，可促进平滑肌细胞迁移。活化的血小板还可释放TGF-β，可导致间质胶原增生。平滑肌细胞的迁移、增殖及合成细胞外基质的增加使纤维帽增厚并向内生长，进一步侵占管腔的空间，使管腔狭窄。纤维斑块所致的狭窄性病变可限制血流量，特别是在心脏需氧量增加的情况下，这便会导致缺血，进而诱发心绞痛等临床症状。进展的狭窄性斑块纤维化更显著，因此不容易破裂或再次血栓形成。降脂治疗可降低脂质含量，抑制炎症反应，使斑块有一个较厚的纤维帽，更加稳定，同时也保留心脏供血。(*Adapted from Ref. 53, with permission.*)

含促炎细胞因子的环境可使平滑肌细胞启动凋亡程序。平滑肌细胞提供大量的胶原和弹力纤维以加强斑块的纤维帽。纤维帽中的细胞外基质是一层阻止血液成分和脂核中促炎物质接触的关键结构，而纤维帽中平滑肌细胞的死亡会导致其数量丢失，进而影响这些细胞修复维持细胞外基质的能力，使得这层关键结构失去其生物力学的完整性[74,75]。

在斑块的基底部脂核的下层，由滋养血管长出的新生成微血管从血管壁的最外侧——外膜长人，一直穿透斑块。这些微血管提供了相对较广泛的白细胞募集平台，这便会加重病变的炎症环境。如之前所提及，这些斑块微血管还会表达相当多的VCAM-1，因此更易于单核细胞的募集。就如新生血管供养肿瘤生长一样，这些微血管为斑块提供了营养来源。又如视网膜或其他部位的新生血管一样，斑块新生血管系统的通透性较大，会引发红细胞外流，造成出血及铁

离子沉积在细胞外间隙，并催化氧化反应（如前文所述）[76]。此外，流至血管外的红细胞膜上所含的脂质还会参与病变中的脂质沉积[77]。

微血管出血所致原位血栓可导致凝血酶的形成。凝血酶有刺激平滑肌细胞迁移和增殖的潜在能力。因此，斑块内出血可导致平滑肌细胞的迁移和增殖。一旦这些部位的血小板被激活，便会释放趋化因子和生长因子，促进白细胞募集和平滑肌细胞的活化[78]。活化的血小板释放的TGF-β还可促进复杂斑块中胶原的沉积。斑块内出血后继发的纤维化反应可促进狭窄性重构，导致斑块突入管腔，引起狭窄（图5-6 C-E）。斑块限制了冠状动脉血流，从而导致缺血和众所周知的临床症状——如慢性稳定型心绞痛。

大量临床和形态学证据显示，动脉粥样硬化病变继发血栓形成会引发许多急性冠脉综合征，如不稳定型心绞痛发作或急性心肌梗死（图5-6D）。有趣的是，许多引发急性管腔阻塞并导致致死性心肌梗死的病变，其管腔狭窄并不严重。许多形态学的研究认为，致死性冠脉血栓和许多急性心肌梗死最通常的原因可能是斑块破裂。

急性冠脉综合征斑块破裂的形成中，纤维帽破裂尤为突出（图5-6 C）[79]。破裂并因此导致心肌梗死死亡的斑块最典型的形态是含有一个很大的脂核、大量的炎细胞和较薄的纤维帽。早先所记载的阻止斑块破裂的方法是加强纤维帽的纤维化。平滑肌细胞的死亡导致斑块中胶原和弹力纤维的减少，这便会削弱纤维帽。炎性介质促进蛋白水解酶的过表达，而作为水解胶原的酶，这一结果更会进一步削弱纤维帽的保护作用。斑块会显著过表达一些可以水解细胞外基质的蛋白水解酶[80]。基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）家族的成员中包括间质胶原酶，这是降解纤维帽中胶原成分的限速酶。MMP明胶酶继续降解胶原。斑块中显著过表达的弹力蛋白酶不仅包括MMP-9（MMP-9既具有溶解弹力纤维的活性，也具有溶解明胶的活性），还包括木瓜蛋白酶样半胱氨酰蛋白酶（papain-like cysteinyl proteinases）[81]。组织蛋白酶S、K和L在本质上也有水解弹力蛋白的活性，可促进弹力带的断裂，也参与动脉粥样硬化中的血管重构。大量的实验室证据表明，这些基质降解蛋白酶与动脉粥样硬化斑块中的胶原及弹力蛋白的降解是呈因果关系的。某种含有抗MMP胶原酶降解的间质胶原的小鼠在其斑块中沉积了大量的胶原[82]。MMP-13（一种重要的鼠类间质胶原酶）缺陷的动物的斑块中亦会沉积大量胶原[83]。骨髓来源细胞的膜型MMP1或MMP14缺陷小鼠同样会有大量的胶原沉积于斑块内[84]。MMP-14可直接作为一种间质胶原酶，还可活化胶原降解中的其他酶。肥大细胞分泌的丝氨酸蛋白酶（如类胰蛋白酶和胃促胰酶）可激活MMP潜在的酶原形式[85]。另外，内源性纤溶酶原激活物产生的纤溶酶（plasmin）也可活化MMP[86]。这不仅使动脉粥样硬化中的炎性介质促进MMP的过表达，病变中有较高脂质负荷的巨噬细胞也有同样的作用[87]。家兔中的实验研究已证实了高胆固醇血症诱发的泡沫细胞中存在着MMP（包括间质胶原酶）的过表达[88]。这些结果将高脂血症、炎症和斑块的保护性纤维帽联系在一起。

斑块破裂使暴露的胶原接触血小板，进而促进血小板的黏附和聚集，最后导致血栓形成。含有较多脂质负荷的巨噬细胞在促炎介质CD154的作用下分泌组织因子，斑块破裂后，组织因子可接触血液中的凝血因子Ⅶ和因子Ⅹ，诱发凝血反应，导致血栓形成。病变局部的凝血酶原变成凝血酶后不仅可促进纤维素血栓的形成，还可刺激平滑肌细胞的迁移和增殖。血小板脱颗粒时释放的TGF-β和趋化因子进一步促进纤维化并维持破裂斑块处的炎症状态（图5-6E）。

斑块破裂后血栓形成的过程中不断捕获中性粒细胞，这些中性粒细胞可释放大量的活性氧，如髓过氧化物酶产生的超氧化物阴离子和次氯酸[89]。这些活性氧可介导脂蛋白的进一步修饰，并参与氧应激在动脉粥样硬化过程中所发挥的其他负性作用。脱颗粒的血小板和中性粒细胞可释放髓相关蛋白8/14（myeloid-related protein-8/14，MRP-8/14），MRP-8/14则是心血管事件的一个标记物和可能的介质[90,91]。在斑块破裂后，凋亡小体或病变巨噬细胞和平滑肌细胞可释放富含组织因子的大颗粒并进入血管床[92,94]。在进行有创干预、药物治疗或血栓自溶后的再灌注后。这些大颗粒可在微血管远段诱发下游的血栓形成，扩大缺血面积和病损复流。因此，富含脂质的泡沫细胞在动脉粥样硬化血栓形成和急性斑块并发症的许多方面均起重要作用。

多数斑块破裂可以不伴有临床症状。一些附壁血栓可能在临床上不会被检测到，因为它不会造成一个持续性管腔完全阻塞（图5-6C）。然而，血栓溶解时局部会产生凝血酶和血小板释放的趋化因子、生长因子和促纤维介质，这些物质可引发局部的纤维化反应，就像瘢痕愈合（图5-6E）。血栓中的基质为胶



原和弹力蛋白提供了框架，而这些胶原和弹力蛋白则是平滑肌细胞释放的，并在PDGF、TGF-β和其他趋化因子的募集作用下进入血栓之中。当愈合反应逐渐成熟，动脉管腔可能发生狭窄性重构。在这一过程中，斑块破裂继发血栓形成及最终的愈合可使一个富含脂质的纤维脂性斑块转变成一个富含基质却寡细胞的向内生长的重构斑块（图5-7）。这种成熟斑块中往往伴有钙化。尽管缺乏严谨的证据，但假定富含脂质及高度炎症活动的斑块是狭窄、钙化且纤维化斑块的前身[95]。

降脂治疗对动脉粥样硬化斑块的影响

当今时代，有效的降脂治疗与促进斑块消退密切相关。诚然，当前大量证据证明，斑块进展不仅可以表现为动脉粥样硬化的加重，还可以表现为斑块生物学特性的改变。我们如今对血管斑块生物学特性的认识更加深入（图5-7）[96]。20世纪70年代，Mark Armstrong及其同事们发表的一篇经典研究，结果显示给灵长类动物终止致动脉粥样硬化饮食可使斑块发生改变[97]。形态学研究显示斑块脂核中的脂质含量减少，而纤维组织相对增加。此外，有更多同时代的关于降脂治疗的研究在此基础上深入观察了降脂治疗对动脉粥样硬化的影响。我们在家兔中的研究显示，无论是饮食控制还是应用他汀类药物，降脂治疗均可抑制炎症反应、抑制炎性介质或效应物质（如MCP-1和VCAM-1）的表达[98]。特别是我们发现降低血脂水平还可降低间质胶原水平及其他与斑块并发症有关的MMPs水平（图5-7）[99]。降脂治疗还可减少活性氧产物并增加人或实验动物内皮细胞扩血管功能[100,101]。

有趣的是，这种斑块的生物学益处却并非来源于管腔的狭窄程度得到了改善。定量冠状动脉造影研究已显示管腔直径其实改善的很不明显[102]。新近的研究应用动脉磁共振成像显示，斑块体积的缩小可发生于管腔直径不增加的情况下[103]。确实，为了代偿斑块生长而出现的管腔代偿性扩张或正性重构，可因降脂治疗得到逆转。Clarkson及其同事在灵长类动物中[68]以及Glagov在人类中[11]观察并描述的“代偿性扩张”现象是双向的，即向外扩张亦向内扩张。

这些研究显示，降脂治疗可能并不是从减少狭窄程度的角度逆转斑块的。当我们明白了斑块破裂在启动动脉粥样硬化血栓形成中的价值和细胞外基质在保护斑块防止其破裂中的重要意义后，我们转变了认识，即把治疗的目的从强调“消退斑块”转移到“稳定斑块”。稳定斑块意味着改变斑块形态，特指那些可能使斑块破裂继发血栓的特性，如较薄的纤维帽、较大的脂核和大量的巨噬细胞，治疗目的将使斑块的纤维帽增厚且脂核变小（图5-7）[104]。除了这些形态学的改变，在动物中降脂治疗或他汀类的应用还会发生某些功能学的改变，如组织因子水平和活性的降低及与之相伴的促炎介质（如CD154）表达的减少，以及斑块巨噬细胞数量的减少[96]。

生活方式干预仍旧是抗动脉粥样硬化治疗的基石，而他汀类药物减少临床事件的成功疗效已使其在临床中广为应用。单纯降脂治疗即可带来之前所描述的那些生物学特质的改善。确实，在之前描述的脂质饮食试验中的降脂治疗本质上可降低炎症反应[98,99,105]。然而，除了降脂的效果，他汀类药物还呈现出直接抗炎作用，这便可以解释他们所带来的某些临床益处。在饮食诱导的高胆固醇血症动物模型中应用他汀类治疗，即使LDL水平仅轻微变化，仍可导致炎性标记物的减少[106]。在人类，他汀类可持续降低某些炎性标记物的水平，如C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）（一种与心血管事件相关的急性期反应物）[107]。这些发现理论上可能反映出他汀类降低LDL水平的同时可带来抗炎的益处。然而，许多临床研究已显示他汀类药物降低LDL水平与降低CRP之间并无相关。这些发现显示，他汀类药物的抗炎效果是独立于其降低LDL而存在的。CRP水平的降低与他汀类所致的HDL水平升高也无相关关系，这进一步说明他汀类具有一种非脂蛋白介导的抗炎活性。在参与调节细胞功能的G蛋白的异戊稀化过程中，他汀起到了所谓的“多效性”作用，这一观念已被许多临床前的实验所证实[108]。目前已普遍开展旨在证明“他汀类具有与降低LDL无关的独立抗炎活性”这一观点的临床实验。普伐他汀或阿托伐他汀的评估与感染治疗——心肌梗死后溶栓治疗研究（Pravastation or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infaction，PROVE IT-TIMI 22）显示，他汀治疗可通过抑制炎症反应（以CRP水平为标记）从而降低心血管事件的复发率（见第33章和第39章）[109]。在此之后，另一项关于急性冠脉综合征存活率的临床实验——“A～Z研究”支持PROVE IT研究的结果[110]。因此，尽管降低LDL本身无疑可以通过稳定斑块带来益处，他汀类药物直接的

抗炎效果同样可以带来临床获益。



展望脂蛋白与动脉粥样硬化机制的联系

基因修饰小鼠模型的出现以及在其身上进行的实验对我们了解脂蛋白与动脉粥样硬化关系起到了深远的影响。基因修饰小鼠模型的应用使得我们认清其因果关系，同时还可研究许多动脉粥样硬化相关介质作用的假说。但我们始终需铭记实验室模型和人类疾病还是存在许多差异。这些在动脉粥样硬化易感小鼠身上所得到的血脂紊乱的水平和类型都与临床情况有所不同。临床上，许多急性心肌梗死患者的LDL水平不会高出正常范围，同时也更与动脉粥样硬化易感小鼠模型的情况有关。

实验室中的动脉粥样硬化易感模型使我们仅需数月便可完成试验，然而人类的疾病却需要数年甚至数十年。大部分人类动脉粥样硬化的急性临床并发症是因为斑块破裂继发血栓形成。而在实验室中，只有在极端的条件下才会制造出血栓形成的情况。因此，我们将实验室结果推广到临床的过程中，还需要更加谨慎。即使如此，实验室所取得成就的深远意义绝不会因此而削弱，但这些谦卑谨慎的精神却可以终止实验室成果推广到临床过程中可能出现的轻浮及不严谨。

我们还需铭记，由于饮食控制和他汀类治疗，我们有证据证明脂谱异常和动脉粥样硬化临床并发症是相关的。由于肥胖的高发和血脂异常发病率的增加，西方人群的LDL水平大多异常（见第19章、第21章和第37章）。富含甘油三酯脂蛋白的增加和HDL的降低使未来动脉粥样硬化的风险增加。随着对LDL研究的深入，我们已了解到LDL与动脉粥样硬化之间的许多关系，但其他脂蛋白与动脉粥样硬化关系的研究却并未如此透彻。特别是HDL的代谢与LDL代谢相比更为复杂（见第4章、第10章和第45章）。尽管我们了解到HDL在胆固醇逆转运方面的作用以及可能是抗氧化剂的载体和抗炎蛋白，我们仍需进行更多的研究以了解不同HDL组分以及他们在动脉粥样硬化中的生物学功能。仅数十年前，伟大的学者们刚刚提出关于胆固醇的假说[111]，数十年后，基础及临床研究便平息了所有的怀疑[112,113]。在未来，凭借对于动脉粥样硬化血管生物学特性的不断探索以及对LDL之外其他脂蛋白的严谨研究，我们将填平并跨越今日未知领域的鸿沟。

鸣谢

感谢Donald W. Reynolds基金、Leducq基金、美国心脏协会以及国际心肺血管研究所基金的支持（HL080472和HL34636）。

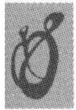
（王　岚　译）

参考文献

1. Libby P, Aikawa M, Schonbeck U: Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2000;1529:299–309.
2. Anitschkow N, Chalatow S: On experimental cholesterin steatosis and its significance in the origin of some pathological processes (1913). *Reprinted in Arteriosclerosis* 1983;3:178–182.
3. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A2–11.
4. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A: Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;44:33–50.
5. Keys A: Seven Countries. A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, Harvard University Press, 1980.
6. Ridker PM, Libby P: Risk factors for atherothrombotic disease. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, vol 1, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007.
7. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al: Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271–2276.
8. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al: Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:836–845.
9. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al: Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281:727–735.
10. Strong JP, Malcom GT, Oalmann MC, et al: The PDAY Study: Natural history, risk factors, and pathobiology. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Ann N Y Acad Sci* 1997;811:226–235.
11. Libby P: The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1225–1228.
12. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:232–247.
13. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–1272.
14. Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:A33–46.
15. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al: Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002;8:1218–1226.
16. Chang JD, Sukhova GK, Libby P, et al: Deletion of the phosphoinositide 3-kinase p110gamma gene attenuates murine atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 12007;04:8077–8082.
17. Heinecke JW: Is lipid peroxidation relevant to atherogenesis? *J Clin Invest* 1999;104:135–136.
18. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, et al: Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994;94:437–444.
19. Hazen SL: Myeloperoxidase and plaque vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1143–1146.
20. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, et al: Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001;158:879–891.
21. Nicholls SJ, Zheng L, Hazen SL: Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:212–219.



22. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, et al: Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2007;117:746–756.
23. Griendling KK, Harrison DG: Out, damned dot: studies of the NADPH oxidase in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;108:1423–1424.
24. Landmesser U, Harrison DG, Drexler H: Oxidant stress—a major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(Suppl 1):13–19.
25. Beckman JS: Protein tyrosine nitration and peroxynitrite. *Faseb J* 2002;16:1144.
26. Ting HJ, Stice JP, Schaff UY, et al: Triglyceride-rich lipoproteins prime aortic endothelium for an enhanced inflammatory response to tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res* 2007;100:381–390.
27. Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, et al: Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation* 2006;114:681–687.
28. Gerrity RG, Naito HK, Richardson M, et al: Dietary induced atherogenesis in swine: morphology of the intima in prelesion stages. *Am J Pathol* 1979;95:775–786.
29. Schwenke DC, Carew TE: Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908–918.
30. Nievelstein PF, Fogelman AM, Mottino G, et al: Lipid accumulation in rabbit aortic intima 2 hours after bolus infusion of low-density lipoprotein. A deep-etch and immunolocalization study of ultrarapidly frozen tissue. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1795–1805.
31. Boren J, Olin K, Lee I, et al: Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest* 1998;101:2658–2664.
32. Tabas I, Williams KJ, Boren J: Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832–1844.
33. Lee RT, Yamamoto C, Feng Y, et al: Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2001;276: 13847–13851.
34. Berneis KK, Krauss RM: Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363–1379.
35. Sartipy P, Camejo G, Svensson L, et al: Phospholipase A2 modification of lipoproteins: Potential effects on atherogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2002;507:3–7.
36. Steinberg D: Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002;8: 1211–1217.
37. Glomset JA: The plasma lecithins cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968;9:155–167.
38. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, et al: The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004;45:993–1007.
39. Vaisar T, Shao B, Green PS, et al: Myeloperoxidase and inflammatory proteins: pathways for generating dysfunctional high-density lipoprotein in humans. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9: 417–424.
40. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al: Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764–772.
41. Ashby DT, Rye KA, Clay MA, et al: Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1450–1455.
42. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, et al: Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;902:230–239; discussion 239–240.
43. Ley K, Reutershan J: Leucocyte-endothelial interactions in health and disease. *Handb Exp Pharmacol* 2006;97–133.
44. Ley K: The role of selectins in inflammation and disease. Trends Mol Med 2003;9:263–268.
45. Burger PC, Wagner DD: Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development. *Blood* 2003;101:2661–2666.
46. Cybulsky MI, Won D, Haidari M: Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol* 2004;20(Suppl B):24B–28B.
47. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al: A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107: 1255–1262.
48. O'Brien K, Allen M, McDonald T, et al: Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993;92:945–951.
49. Libby P, Aikawa M, Jain MK: Vascular endothelium and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2006;285–306.
50. Parmar KM, Larman HB, Dai G, et al: Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest* 2006;116:49–58.
51. Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 2006;354:610–621.
52. Gerszten RE, Mach F, Sauty A, et al: Chemokines, leukocytes, and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 2000;136:87–92.
53. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420: 868–874.
54. Swirski FK, Libby P, Aikawa E, et al: Ly-6C monocytes dominate hypercholesterolemia-associated monocytosis and give rise to macrophages in atheromata. *J Clin Invest* 2007;117:195–205.
55. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, et al: Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 2007;117:185–194.
56. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
57. Hansson GK, Libby P: The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;6:508–519.
58. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, et al: Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest* 1999;104:1041–1050.
59. Forrester JS, Libby P: The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99: 732–738.
60. Kovanen PT: Role of mast cells in atherosclerosis [review]. *Chem Immunol* 1995;62:132–170.
61. Bot I, de Jager SC, Zernecke A, et al: Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2007;115:2516–2525.
62. Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, et al: Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med* 2007;13:719–724.
63. van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M, et al: Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol* 2005;16: 525–535.
64. Schwartz SM: The intima: a new soil [editorial; comment]. *Circ Res* 1999;85:877–879.
65. Armstrong ML, Megan MB, Heistad DD (eds): Adaptive Responses of the Artery Wall as Human Atherosclerosis Develops (Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque). *New York, Springer-Verlag,* 1989.
66. Clarkson TB, Prichard RW, Morgan TM, et al: Remodeling of coronary arteries in human and nonhuman primates. *JAMA* 1994;271:289–294.
67. Glagov S, Weisenberg E, Zarins C, et al: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:371–375.
68. Libby P: The vascular biology of atherosclerosis. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al (eds): Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine, vol 1, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007.
69. Geng Y-J, Libby P: Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Co-localization with interleukin-1 b-converting enzyme. *Am J Pathol* 1995;147:251–266.
70. Han D, Haudenschild C, Hong M, et al: Evidence for apoptosis in human atherogenesis and in a rat vascular injury model. *Am J Pathol* 1995;147:267–277.
71. Littlewood TD, Bennett MR: Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:469–475.
72. Mach F, Schoenbeck U, Bonnefoy J-Y, et al: Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40. Induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation* 1997;96:396–399.
73. Geng Y-J, Henderson L, Levesque E, et al: Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2200–2208.
74. Clarke MC, Figg N, Maguire JJ, et al: Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in



atherosclerosis. *Nat Med* 2006;12:1075–1080.

75. Libby P: The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844–2850.
76. Brogi E, Winkles J, Underwood R, et al: Distinct patterns of expression of fibroblast growth factors and their receptors in human atheroma and non-atherosclerotic arteries: association of acidic FGF with plaque microvessels and macrophages. *J Clin Invest* 1993;92:2408–2418.
77. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al: Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003;349:2316–2325.
78. Croce K, Libby P: Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14:55–61.
79. Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481–3488.
80. Dollery CM, Libby P: Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res* 2006;69:625–635.
81. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, et al: Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1359–1366.
82. Fukumoto Y, Deguchi JO, Libby P, et al: Genetically determined resistance to collagenase action augments interstitial collagen accumulation in atherosclerotic plaques. *Circulation* 2004;110:1953–1959.
83. Deguchi JO, Aikawa E, Libby P, et al: Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques. *Circulation* 2005;112:2708–2715.
84. Schneider F, Sukhova GK, Aikawa M, et al: Matrix metalloproteinase-14 deficiency in bone marrow-derived cells promotes collagen accumulation in mouse atherosclerotic plaques. *Circulation* 2008; 117: 931–939.
85. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction [see comments]. *Circulation* 1995;92:1084–1088.
86. Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, et al: Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet* 1997;17:439–444.
87. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, et al: Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999;99: 2503–2509.
88. Galis Z, Sukhova G, Kranzhöfer R, et al: Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92: 402–406.
89. Naruko T, Ueda M, Haze K, et al: Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894–2900.
90. Healy AM, Pickard MD, Pradhan AD, et al: Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:2278–2284.
91. Morrow DA, Wang Y, Croce K, et al: Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J* 2008;155:49–55.
92. Rauch U, Nemerson Y: Circulating tissue factor and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2000;7:273–277.
93. Schecter AD, Spirn B, Rossikhina M, et al: Release of active tissue factor by human arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 2000;87:126–132.
94. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al: CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol* 2000;156:7–14.
95. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al: Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934–940.
96. Libby P, Aikawa M: Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002;8:1257–1262.
97. Armstrong ML, Megan MB: Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. *Circ Res* 1972;30:675–680.
98. Aikawa M, Sugiyama S, Hill C, et al: Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002;106:1390–1396.
99. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, et al: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998;97:2433–2444.
100. Anderson T, Meredith I, Yeung A, et al: The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488–493.
101. Benzuly KH, Padgett RC, Kaul S, et al: Functional improvement precedes structural regression of atherosclerosis. *Circulation* 1994;89:1810–1818.
102. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al: Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease [review]. *Circulation* 1993;87:1781–1791.
103. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al: Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:106–112.
104. Davies MJ: Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture, 1995. *Circulation* 1996;94:2013–2020.
105. Aikawa M, Rabkin E, Voglic SJ, et al: Lipid lowering promotes accumulation of mature smooth muscle cells expressing smooth muscle myosin heavy chain isoforms in rabbit atheroma. *Circ Res* 1998;83:1015–1026.
106. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al: An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor *in vivo* and *in vitro*. *Circulation* 2001;103:276–283.
107. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230–235.
108. Jain MK, Ridker PM: Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:977–987.
109. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28.
110. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al: Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006;114:281–288.
111. Oliver MF: Serum cholesterol—the knave of hearts and the joker. *Lancet* 1981;2:1090–1095.
112. Steinberg D: Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part II: the early evidence linking hypercholesterolemia to coronary disease in humans. *J Lipid Res* 2005;46:179–190.
113. Steinberg D: Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. *J Lipid Res* 2004;45:1583–1593.

第 6 章

遗传性血脂异常

John D. Brunzell

引言

概论

在美国和其他一些发达国家，脂蛋白代谢障碍、高脂饮食、肥胖和缺乏体力活动的流行，使动脉粥样硬化性疾病成为一种流行病。常见的遗传性和获得性脂蛋白障碍与这些不良环境因素之间的相互作用使机体易于早发动脉粥样硬化。在美国，冠心病（coronary artery disease，CAD）的死亡率从1970年开始下降，特别是在中年人群中。然而，动脉粥样硬化性心血管疾病仍然是男性和女性最常见的死亡原因。

高脂血症是指脂蛋白水平的升高。由于已认识到临床上高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）水平降低和致密小低密度脂蛋白（low-density lipoprotein， LDL）颗粒在CAD发生中具有重要的作用，因此使用血脂异常一词来描述一系列血脂障碍，包括脂蛋白水平异常升高和降低，以及这些脂蛋白颗粒组成的异常更合适。由于血脂异常促进动脉粥样硬化的发生，因此在临床中血脂异常非常重要；此外，胰腺炎和脂肪肝也是临床上脂质障碍重要的临床表现。

脂蛋白代谢

进食后，肠上皮吸收细胞将甘油一酯、脂肪酸和胆固醇加工成甘油三酯和胆固醇酯，然后将它们整合到含有载脂蛋白（apoprotein，apo）B-48的乳糜微粒核心中[1]。在乳糜微粒核心，甘油三酯的含量多于胆固醇酯。乳糜微粒被吸收进入淋巴，然后进入血浆，在血浆中乳糜微粒表面的apoC-II激活内皮细胞上的脂蛋白脂酶（lipoprotein lipase，LPL）。LPL接着水解乳糜微粒核心的甘油三酯并释放游离脂肪酸（free fatty acids，FFA）。这些脂肪酸被脂肪和肌肉组织摄取后分别用于储存和供能。脂肪分解时，乳糜微粒体积减小，磷脂和胆固醇表面的成分经磷脂转运蛋白转移到HDL，剩余的脂蛋白为乳糜微粒残余颗粒。乳糜微粒残余颗粒通过apoE结合位点从HDL中获得apoE，然后被肝摄取，并在肝发生降解。通过这个过程将饮食中的胆固醇运输到肝。

肝也可以合成甘油三酯，并分泌富含甘油三酯及包含apoB-100的极低密度脂蛋白（very-low-density lipoproteins，VLDLs）入血浆[1]。VLDL可以从HDL获得apoC-II，然后在毛细血管内皮细胞与LPL相互作用，在这里VLDL的甘油三酯核心被水解，为脂肪和肌肉组织提供脂肪酸。而分解后的VLDL残余大约一半（中间密度脂蛋白胆固醇，intermediate density lipoproteins，IDLs）可被结合apoE的肝受体吸收后发生降解，另一半VLDL残余的甘油三酯相对于胆固醇酯是缺失的，被肝转化为包含aopB-100且富含胆固醇酯的LDL。当IDL转化为LDL后，apoE被转移回HDL，仅剩余apoB-

100一个载脂蛋白。

在乳糜微粒和VLDL的代谢过程中，apoC-II促进LPL对甘油三酯的水解，apoE增强肝对代谢残余物质的摄取。乳糜微粒和VLDL两者主要的不同是乳糜微粒包含的是不完整的apoB（apoB48），而VLDL包含的是完整形式的apoB（apoB100）。另一个不同点是，乳糜微粒残余被吸收入肝后就被降解，而大部分VLDL残余在肝窦或肝细胞中被加工成LDL。

载脂蛋白B-100的脂蛋白合成和分解代谢的调节

在VLDL转化为LDL的脂蛋白级联中，包括四个具有重要临床意义的生理过程。其中，一个是VLDL组装合成代谢障碍，其他三个分别是分解代谢过程中LPL水解、残余物质分解代谢和LDL分解代谢障碍（图6-1）[1,2]。在这个级联中，每个过程的障碍都可以引起血脂异常。这些障碍可由遗传性原因或继发性原因（继发于其他疾病或一些药物的影响）或遗传和继发性因素混合引起。遗传学血脂异常可以被分为分解障碍和代谢障碍，尽管每种障碍的机制尚不十分清楚，但是这种分类能方便理解这两种障碍之间的不同。

脂蛋白合成

ApoB-100特定在肝细胞内质网合成，并且大部分在蛋白体降解。甘油三酯与有活力的apoB结合并被转运到高尔基复合体，为形成新生的VLDL颗粒提供额外的脂质核心。然后，VLDL颗粒被分泌到血浆并从HDL获得其他的载脂蛋白（如apoC-II和apoE）[1]。

VLDL分泌异常主要见于两种遗传性血脂异常：家族性高甘油三酯血症（familial hypertriglyceridemia，FHTG）和家族性混合型高脂蛋白血症（familial combined hyperlipidemia，FCHL）。FHTG的特征是VLDL颗粒数量正常，而甘油三酯大量生成，结果使每个VLDL颗粒具有高的甘油三酯/apoB-100比值。在FCHL中，血浆中以VLDL或LDL颗粒形式的apoB-100增多，而这些VLDL或LDL颗粒通常比正常的颗粒小[3]。

在一般人群中常见的代谢综合征，是绝大多数FCHL患者的表现之一，也能促使长期接受胰岛素或胰岛素增敏剂治疗的2型糖尿病患者发生血脂异常。在这些血脂代谢障碍中，肝过度分泌甘油三酯和apoB的分子机制将在后面讨论。

肝分泌包含apoB的脂蛋白也会减少。无β脂蛋白血症是由于apoB基因的缺陷导致不能生成apoB。微粒体甘油三酯转运蛋白是一种在内质网apoB转运过程中发挥重要作用的蛋白，它的纯合子突变个体也可以出现apoB脂蛋白的减少。纯合型的低β脂蛋白血症和无β脂蛋白血症患者会出现脂溶性维生素缺乏，因为这两种疾病可以引起脂溶性维生素转运所需的包含apoB的脂蛋白缺乏。低β脂蛋白血症是由于单一的apoB基因缺陷引起，特点为apoB水平低于正常水平50%[4]。

脂蛋白（a）与LDL相似，脂蛋白（a）［Lipoprotein（a），Lp（a）］是由肝合成的另外一种脂蛋白颗粒。与LDL不同的是，Lp（a）还包含有一种结构上与血浆纤维蛋白溶酶原相似的蛋白-apo（a）[5]。apo（a）通过二硫键与apoB-100结合形成Lp（a）颗粒。Lp（a）水平升高具有促血栓和动脉粥样硬化形成的作用。血浆Lp（a）水平完全取决于两个Lp（a）等位基因的变异。

脂蛋白分解代谢

脂蛋白脂酶介导的甘油三酯清除。LPL在脂肪组织和肌肉中合成后被转运到附近毛细血管内皮层

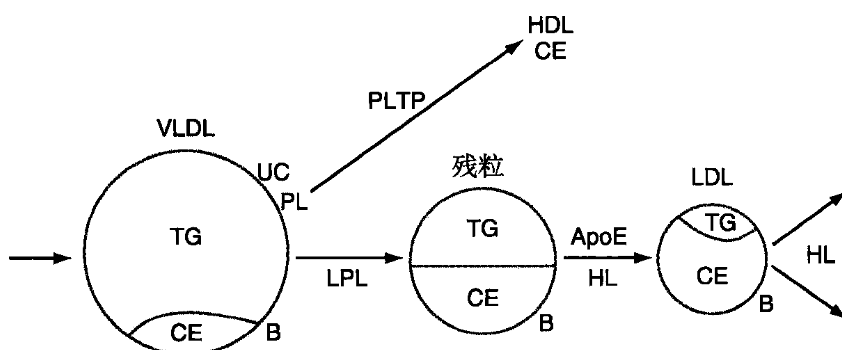


图6-1 载脂蛋白B-100（apolipoprotein B-100，apoB-100）级联。肝分泌的极低密度脂蛋白胆固醇（VLDL）表面为apoB，核心为甘油三酯（TG）和胆固醇酯（CE）。核心的甘油三酯被脂蛋白脂酶（LPL）水解成为残余脂蛋白，其可以被肝通过apoE识别。残余脂蛋白进一步被加工形成低密度脂蛋白（LDL）颗粒，LDL颗粒有一个胆固醇酯的核心和apoB-100分子。LDL颗粒上的apoB为外周或肝LDL受体的配体。当VLDL核心被水解时，未酯化的胆固醇（UC）和磷脂（PL）通过磷脂转运蛋白（PLTP）被转移到高密度脂蛋白（HDL）上。HL，肝脂酶。（Modified from Ref, 2.）

的表面，在这里它水解富含甘油三酯脂蛋白中的甘油三酯。在加工富含甘油三酯颗粒（如乳糜微粒和VLDL）过程中，释放的脂肪酸可以被肌肉利用来供能，或者再被酯化为甘油三酯并储存在脂肪为后面所利用[6]。ApoC-II作为LPL的激动剂被富含甘油三酯的脂蛋白-乳糜微粒和VLDL运载。脂蛋白上运载的apoAV也有助于LPL介导的甘油三酯水解。

此外，可引起脂蛋白脂酶合成或功能受损的常染色体隐性遗传缺陷是血脂异常的罕见原因，它主要见于婴幼儿，表现为严重的高甘油三酯血症。这些儿童的杂合子父母通常表现为轻度的高甘油三酯血症。另外，未治疗的糖尿病、甲状腺功能减退症和尿毒症等引起继发性LPL缺陷是高脂血症最常见的原因。当LPL获得性缺陷合并VLDL过度生成的遗传缺陷时，常出现明显的高甘油三酯血症。此外，两种或两种以上可引起血浆甘油三酯水平升高的因素共同存在时（如FHTG或FCHL伴未治疗的糖尿病）也可以引起明显的高甘油三酯血症[6]（见后乳糜微粒血症综合征）。

残余物质分解代谢。乳糜微粒和VLDL的残余物质在结合到肝受体以摄取和降解或进一步加工成LDL前需要从HDL获得apoE。APOE基因三个常见的等位基因（*APOE*E*$_2$、*APOE*E3*和*APOE*E4*）具有六种可能的组合。*APOE*E4*等位基因的产物与肝受体的亲和力最强，其次是*APOE*E3*等位基因产物，*APOE*E2*等位基因产物与肝受体亲和力明显减少。

大约1%的白人为*APOE*E*$_2$ 纯合子（E_2/E_2），他们的肝对残余脂蛋白的摄取能力明显受损，导致这些残余物质在血浆中聚集，伴有LDL颗粒水平明显降低或缺乏。有趣的是，大多数E_2/E_2个体胆固醇水平降低或正常，因为这种障碍的特征是LDL颗粒缺乏[7]。然而，如果*APOE*E*$_2$纯合子（E_2/E_2）合并可以导致肝过多生成VLDL的遗传性或继发性障碍时，就会出现高脂血症伴VLDL残余物质聚集，称之为残余物质清除疾病。由于乳糜微粒和VLDL残余物质中包含相同数量的甘油三酯和胆固醇，因此，残余物质清除疾病的高脂血症特征是高胆固醇血症和高甘油三酯血症[7]。而单纯$ApoE_3$或$ApoE_4$，或联合$ApoE_2$主要调节低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）的水平而不是IDL水平[8]。

LDL分解代谢。apoB级联中可发生脂蛋白代谢障碍的最后一个过程是LDL的分解代谢。LDL表面的apoB-100与细胞表面的受体结合后，LDL被转运进入细胞，并在细胞内被分解（图6-2）。在脂质核心被水解后，未被酯化的胆固醇被细胞利用以合成细胞膜、胆汁酸和类固醇激素，并发挥各种调节活性，从而可以防止胆固醇在细胞内聚集。血浆中绝大多数LDL颗粒通过LDL受体被肝摄取。

家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）的LDL受体突变，或者少见的家族性apoB-100缺陷中的apoB-100突变引起LDL与其受体的相互作用受损，从而引起LDL水平升高[9]。丝氨酸蛋白酶（PCSK9）的突变可以影响LDL受体功能并引起LDL-C水平降低[10]。饮食因素也可以通过几个途径影响LDL水平。例如，通过乳糜微粒残余物质运输到肝的饮食胆固醇可以抑制肝LDL受体，导致LDL从血浆中清除减少。饮食中的饱和脂肪也可以降低LDL受体活性和增加LDL生成。甲状腺功能减退也可以引起

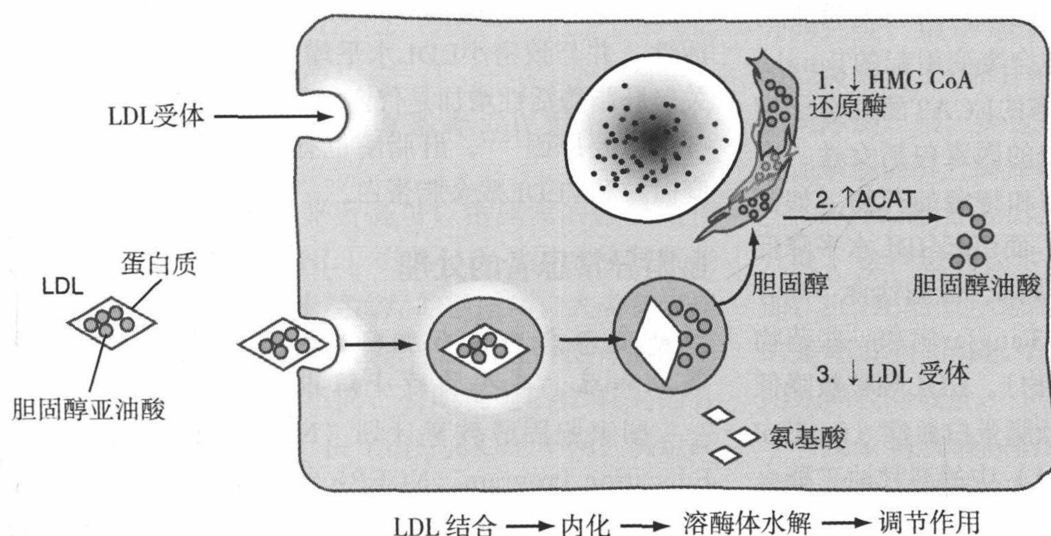


图6-2 哺乳动物细胞的LDL受体通路。低密度脂蛋白（LDL）通过LDL受体识别载脂蛋白B（apoB）后被细胞内吞。一旦LDL被内吞，脂蛋白被分解，并释放游离胆固醇、胆固醇酯和氨基酸。游离胆固醇再经酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶（ACAT）转变为胆固醇油酸。随后，LDL经再循环到细胞表面。HMG-CoA，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A。（From reference 9. Used with permission.）

LDL受体介导的胆固醇清除障碍[9]。

高密度脂蛋白的功能和调节

HDL中主要的载脂蛋白是apoA-Ⅰ和apoA-Ⅱ，它们主要在肝和小肠形成，然后以AI磷脂盘的形式被分泌到血浆[11]。最初，大多数将要形成新生HDL的载脂蛋白和磷脂被隐藏在乳糜微粒和VLDL的表面。LPL水解乳糜微粒和VLDL中的甘油三酯后，这些脂蛋白颗粒中的脂质核心变小，表面未酯化的过多胆固醇和磷脂通过磷脂转运蛋白转移到HDL。此外，新生的HDL通过ATP结合盒转运子A1（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1）从外周组织包括巨噬细胞摄取未经酯化的胆固醇和磷脂。此后，HDL中未酯化的胆固醇经血浆卵磷脂胆固醇酰基转移酶（lecithin cholesterol acyltransferase，LCAT）酯化。被HDL表面的apoA-I激活后的LCAT将游离胆固醇酯化为胆固醇酯，并转运到HDL核心。通过这个过程，HDL颗粒变成更大和更轻的HDL_3颗粒，并进一步变大发展成HDL_2颗粒[11,12]。在一些过程中，apoA-II加入到HDL颗粒。apoA-I在人类中的功能尚不清楚。胆固醇酯转运蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）通过含有apoB的脂蛋白转运胆固醇酯到肝。肝细胞表面的肝脂酶水解HDL_2颗粒中的磷脂和甘油三酯，促使其转变为体积和密度较小的HDL_3，然后转变为更小的HDL颗粒[12]。此外，一些apoA-I的再循环使该过程不断地重复（图6-3）。这些HDL颗粒与肝表面的清道夫受体B1相互作用以清除完整的HDL颗粒或特定的胆固醇酯。

不过，能引起高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）水平升高或降低的遗传性缺陷较罕见（见第7章）[13-16]。HDL-C水平升高见于CETP基因缺陷。HDL-C水平明显降低可由apoA-I结构突变、ABCA1纯合突变引起的Tangier病[13]、导致LCAT缺陷和鱼眼病的LCAT酶纯合子突变引起。可引起HDL水平增加的因素包括女性、有氧锻炼、体重减轻、高脂饮食和特定的药物（如酒精、雌激素、贝特类和烟酸）。而引起HDL水平降低的因素包括男性、腹型肥胖、吸烟、低脂饮食、高甘油三酯血症、尿毒症、杂合型Tangier病和一些药物（雄激素、孕酮和一些降压药物）。LDL颗粒数降低通常与代谢综合征和家族性α低脂蛋白血症（familial hypoalphalipoproteinemia，FHA）中的高甘油三酯血症有关。

图6-3 高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）形成和分解的循环通路。HDL最初作为载脂蛋白A-I（apo A-I）和磷脂（PL）的复合物。未酯化的胆固醇（UC）和磷脂通过ATP结合盒转运子（ABCA1）和磷脂转运蛋白（PLTP）分别从组织和apoB脂蛋白表面结合到新生HDL，并形成小的HDL_3颗粒。卵磷脂胆固醇酰基转移酶（LCAT）水解磷脂形成游离脂肪酸和溶血卵磷脂，并酯化胆固醇，酯化的胆固醇然后迁移到HDL核心。在这个过程中，HDL颗粒变为大而轻的HDL_3颗粒。随着这个过程的继续，更大的HDL_2颗粒形成。胆固醇酯转运蛋白（CETP）将胆固醇酯（CE）从HDL_2转运到肝和各种包含apoB的脂蛋白中。由于失去胆固醇酯，HDL颗粒体积变小。肝脂酶（HL）水解HDL_2颗粒中的磷脂和甘油三酯，进一步变为体积和密度较小的HDL_3颗粒，之后变为体积更小的HDL颗粒。一些apoA-I的再循环使该过程不断重复。人体内，apoA-II在该过程中的作用仍不清楚。LPL，脂蛋白脂酶；SR-BI，B组I型清道夫受体。（Modified from Ref. 12.）

肝脂酶由肝细胞合成后，结合到肝窦的内皮表面并与脂蛋白相互作用[12]。在富含甘油三酯的VLDL颗粒与LDL和HDL中的胆固醇酯交换甘油三酯后（图6-4），可以生成体积更小和密度更高的LDL和HDL颗粒。有正常的肝脂酶活性和特定的富含甘油三酯的VLDL或肝酯酶水平增加可以驱动该过程。还有一些因素如男性和腹部脂肪堆积可以增加肝脂酶活性，并与致密小LDL水平增加和HDL_2水平降低有关。肝脂酶活性增加是代谢综合征时发生血脂异常的一个重要原因[12,17]。肝脂酶也有助于肝识别和摄取乳糜微粒和VLDL残余脂蛋白。

血脂异常患者的处理

单纯低密度脂蛋白胆固醇升高的患者（ⅡA型高脂血症，成人治疗小组Ⅲ）

国家胆固醇教育计划（National Cholesterol Education Program，NCEP）将动脉粥样硬化低危患者的LDL-C水平高于130mg/dl定义为边缘性升高。

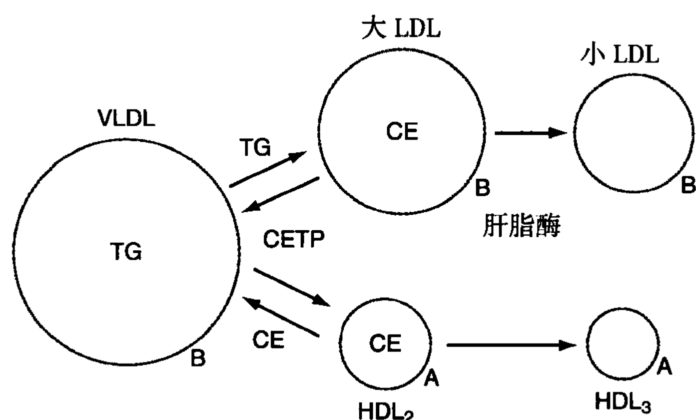


图6-4 高甘油三酯综合征中的血脂异常。富含甘油三酯的极低密度脂蛋白（VLDL）中的甘油三酯（TG）与低密度脂蛋白（LDL）和高密度脂蛋白（HDL）中的胆固醇酯（CE）交换。脂蛋白组分的改变由胆固醇酯转运蛋白（CETP）引起。肝脂酶水解大LDL和HDL颗粒中的甘油三酯和磷脂，使每个颗粒的体积减小。（Modified from Ref. 17.）

LDL升高为单纯LDL-C高于160mg/dl。这些患者的甘油三酯水平是正常的[18]，HDL-C水平变化不定但通常也是正常的。他们的血脂异常主要是通过常规的血脂筛查发现。对所有20岁以上的男性和女性进行血脂筛查的成本效益尽管存在疑问，但是由于在美国LDL升高具有高的患病率，NCEP ATPⅢ和其他一些官方组织建议在人群中进行血脂筛查是合理的。严重升高的胆固醇水平考虑为FH。由于FH患者在青春期后需要开始药物治疗，因此对FH的及时诊断具有重要的价值。

单纯高胆固醇血症可以在FCHL患者中间断地出现。具有与早发心血管疾病强烈相关的家族史可以为该疾病的诊断提供线索。但并不是所有的单纯高胆固醇血症都提示存在FH或FCHL；其中有一些患者可能由于遗传和环境因素相互作用的结果，尤其是饮食因素和不明原因的遗传性因素，使发生高胆固醇血症的易损性增加。

单纯甘油三酯水平升高的患者（Ⅳ型和轻度Ⅴ型高脂血症）

单纯甘油三酯水平升高可以由原发的脂蛋白代谢障碍（FHTG或FCHL）引起，也可以由使用某些药物引起，或者作为未经治疗的糖尿病、人类免疫缺陷型疾病/获得性免疫缺陷综合征或者慢性肾病的一部分。与胆固醇水平不同，要明确与CAD有关的甘油三酯水平比较困难。由于治疗方法的不同，确定高甘油三酯血症的原因是必要的。

例如，区分FCHL和FHTG具有重要的意义，因为FHTG不会增加早发CAD的风险，而FCHL可以明显增加早发CAD的风险[19]。但是，当FCHL与高甘油三酯血症有关时，通常很难区分这两种疾病。与高甘油三酯血症明确有关的早发动脉粥样硬化个人或家族史提示为FCHL。此外，FCHL患者通常具有非脂质的心血管危险因素（如向心性肥胖、高血压、胰岛素抵抗和糖耐量受损）。FCHL患者存在高甘油三酯血症提示致密小LDL颗粒数增加，提示即使LDL-C水平正常时也会增加早发心血管疾病的风险[17]。临床治疗的糖尿病相关的高甘油三酯血症伴代谢综合征是心血管风险的一个重要标志物。其他的心血管危险因素通常存在于2型糖尿病和FCHL患者中。因此，治疗策略必须考虑脂质障碍之外的因素。

FHTG患者早发CAD的风险可能不会明显增加[19]。然而，当存在继发性高甘油三酯血症如未经治疗的糖尿病和使用可以增加甘油三酯的药物时，FHTG患者发生乳糜微粒血症综合征的风险增加。乳糜微粒血征综合征也可以出现在FCHL患者合并其他原因引起的高甘油三酯血症时。高甘油三酯血症引起胰腺炎的患者中，甘油三酯水平可达到2000mg/dl或者更高。因此，建议将甘油三酯水平维持在2000mg/dl以下以防止发生胰腺炎。而低于1000mg/dl是一个安全的目标。严重高甘油三酯患者，血浆中增加的总胆固醇来源于VLDL和乳糜微粒中的胆固醇。贝特类是常用的降低甘油三酯的药物。然而，明确严重高甘油三酯血症的病因，停止使用可以引起甘油三酯升高的药物或治疗任何继发性高甘油三酯血症的病因都非常重要。

胆固醇和甘油三酯联合升高的患者（Ⅱb和Ⅲ型高脂血症）

血浆总胆固醇和甘油三酯联合升高的患者可以分为三类。第一类为VLDL和LDL升高，如FCHL。第二类为VLDL和甘油三酯残余物质升高，如残余物质清除病。第三类包括VLDL和乳糜微粒中胆固醇引起血浆胆固醇升高伴明显升高的甘油三酯患者。

FCHL患者常出现甘油三酯和LDL-C水平明显升高，这些患者也常伴有apoB和致密小LDL颗粒增加。FCHL的治疗常需要应用多种药物，其中一个目的是降低胆固醇水平，另一个是减少致密小LDL和HDL颗粒的数量。

残余物质清除病患者常表现为胆固醇和甘油三酯水平相同程度的升高。当甘油三酯和胆固醇水平均升高时，考虑残余物质清除病是很重要的。对该病的



治疗需要应用他汀类、贝特类或烟酸以直接减少肝脂蛋白分泌。

高密度脂蛋白胆固醇水平降低的患者

有相当一部分高甘油三酯血症患者同时伴有HDL-C水平降低。因此，在对低HDL-C治疗时要同时治疗能引起低HDL-C的疾病（如FCHL或已治疗的2型糖尿病）。单纯HDL-C水平降低（20～30mg/dl）不伴高甘油三酯血症或其他脂质和脂蛋白改变是很罕见的，但该低HDL-C水平是心血管疾病的一个危险因素[11]。过去，HDL水平降低通常被忽视，使用的血脂筛查策略主要基于对总胆固醇的评估，而单纯HDL降低的患者总胆固醇水平通常不升高。这些患者需要进行HDL-C的检测。对罕见的低HDL-C患者进行治疗仍存在争议。目前，仍缺乏仅能有效地升高HDL-C的药物（见第45章）。

常见的遗传性脂蛋白代谢障碍

原发性脂蛋白代谢障碍是由脂蛋白代谢途径中的基因缺陷引起的（如肝分泌脂蛋白增加或脂蛋白分解代谢障碍引起的家族性疾病）。脂蛋白分泌增多的疾病包括代谢综合征、FCHL、2型糖尿病和FHTG；Lp（a）增多也会引起脂蛋白分泌增加。LPL相关的甘油三酯清除系统的遗传性缺陷较罕见。残余物质清除病是一种残余物质分解代谢障碍性疾病。LDL受体介导的LDL分解代谢性疾病包括FH和家族性apoB-100缺陷。

代谢综合征

代谢综合征包括腹型肥胖、胰岛素抵抗、血浆FFA升高、糖耐量受损、高血压、血脂异常和异常促凝和促炎状态。许多单个代谢综合征组分都可以使男性和女性易于早发CAD[17]。

病因和危险因素

具有代谢综合征特征性的中心性体脂分布的个体，常有内脏而不是皮下脂肪的选择性聚集。即使在校正过体重指数后，男性的内脏脂肪也多于绝经前女性。内脏脂肪和胰岛素抵抗的不同以及相应的脂蛋白和血压的改变，可以部分解释男性和绝经前女性之间早发CAD风险的差异[20,21]。内脏脂肪的增加可以引起胰岛素抵抗、高胰岛素血症、血浆脂联素降低和血浆FFA升高[22]。内脏脂肪聚集发生在胰岛素抵抗及其引起的高胰岛素血症之前，并可以引起胰岛素抵抗和高胰岛素血症，因为在热量限制后胰岛素敏感性增加、血浆FFA水平降低[23]。

代谢综合征患者的胰岛素、葡萄糖、甘油三酯、血压和血浆纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂（plasminogen activator inhibitor type–1，PAI-1）水平高于正常平均水平。尽管代谢综合征患者的这些变量常发生明显升高，但是其中一些变量常在正常高限。男性和女性代谢综合征个体的HDL水平低于正常平均水平。代谢综合征患者和正常人的这些变量会受到遗传和环境因素的影响。因为代谢综合征与早发CAD的多个危险因素有关，因此代谢综合征患者发生动脉粥样硬化的风险增加。是否所有满足NCEP诊断标准[24]的代谢综合征患者早发CAD的风险都增加尚不清楚。需要治疗的2型糖尿病和FCHL是代谢综合征患者两个明确将要发生的疾病[17]。至少40%～50%的早发CAD是由这两个疾病引起的，因此必须在代谢综合征中考虑这两个疾病。

代谢综合征的前兆症状——腹部脂肪堆积、胰岛素抵抗、血脂异常、糖耐量受损和高血压的风险随着年龄增加而增加[25]。年轻成人也可以出现代谢综合征的向心性肥胖，然而向心性肥胖和胰岛素抵抗是中年人更具代表性的表现。但是LDL-C水平升高不能预测老年人发生动脉粥样硬化。向心性肥胖、高血压和胰岛素抵抗是动脉粥样硬化的危险因素，可能由于代谢综合征的原因[25-29]，它们的患病率随着年龄增加而增加。

病理生理

尽管向心性肥胖和胰岛素抵抗与血脂异常的关系已明确，但其潜在的机制还不清楚。可能的机制之一是门静脉长链FFAs水平的异常升高，从而阻止肝apoB在肝蛋白体中的降解，并增加在包含甘油三酯的脂蛋白中肝分泌apo B的可能性。该机制可以解释胰岛素抵抗患者的甘油三酯水平升高。以及VLDL和LDL颗粒增加[30]。长链FFAs的另一个效应是增加肝细胞表面的肝脂酶。肝脂酶可以降解LDL和HDL颗粒内的甘油三酯和磷脂，从而使LDL和HDL颗粒减小（图6-4）[17]。CETP在该脂蛋白重构过程中也有作用；肝脂酶或CETP能否对LDL和HDL颗粒的面积和密度发挥主要作用取决于VLDL中的甘油三酯含量以及肝分泌VLDL的速度。男性和绝经前女性LDL颗粒大小和HDL_2水平差异很大程度上可以由男性较多的

内脏脂肪解释。

诊断

NCEP ATP III建议的代谢综合征诊断标准包括以下5个方面：（1）腰围增大，（2）甘油三酯水平升高，（3）HDL胆固醇水平降低，（4）血压升高，（5）空腹血糖升高[18]。符合以上三个或三个以上时可以诊断为代谢综合征。有一项对8814名成年人的调查发现，大约24%的受试者符合代谢综合征的诊断[31,32]。WHO和国际糖尿病协会也建立了代谢综合征的诊断标准。对代谢综合征及其组分的识别比确定可以对患者进行分类的因素更重要。因为这些因素共存比特定因素单独存在的情况更为常见。

内脏性肥胖及其引起的胰岛素抵抗是代谢综合征中血脂异常的主要原因。代谢综合征的血脂异常主要包括甘油三酯水平升高，致密小LDL颗粒数量增加，apoB水平升高，HDL_2-C水平降低。然而，通常在随机选择的人群中，单纯内脏肥胖和胰岛素抵抗仅与甘油三酯轻度升高和HDL-C轻度降低有关[22]。相反，当合并存在遗传性血脂异常时，如2型糖尿病和FCHL，内脏性肥胖和胰岛素抵抗可以导致严重的血脂异常[17]。代谢综合征患者的血脂异常可分为血浆甘油三酯水平轻至中度升高，apoB高于平均人群水平，LDL水平正常的情况下HDL水平降低。尽管代谢综合征患者的LDL-C水平正常，但由于致密小LDL颗粒数增加，因此LDL颗粒数通常是增加的。相对于大而轻的LDL颗粒，致密小LDL颗粒中胆固醇含量较少。临床中，可以通过直接测量致密小LDL颗粒的大小或密度，或通过血浆apoB水平估计来确定致密小LDL的存在。事实上，对代谢综合征的诊断没有必要检测LDL的大小或密度，因为通过检测血浆apoB水平可以提示致密小LDL颗粒数目的增加。同样，HDL总水平可以反应HDL_2水平的改变，说明也没有必要检测HDL的亚组分[33]。

而不伴有FCHL或2型糖尿病的代谢综合征患者可能不具有早发CAD的风险。但由于目前还没有该方面的研究，因此还不能下结论。

家族性混合型高脂血症

FCHL在19世纪70年代早期首次被定义。Goldstein及其同事对心肌梗死幸存者及其家系进行了研究，结果发现在一个家系中存在不同的混合型高脂血症-高甘油三酯、高胆固醇或两种联合升高[34-36]。同时，Nikkilä和Aro报道在芬兰家系中存在多个不同的脂蛋白表型[37]。此后，FCHL家系在荷兰[38,39]、英国[40]、加拿大[41]、德国和中国[42]、墨西哥[43]均有报道。

早发冠心病

Goldstein及其同事估计FCHL在人群中的患病率为1%～2%，CAD在FCHL中的患病率至少为10%[35]。FCHL也存在于无CAD的中年成人高甘油三酯血症先证者家系中[44]。这些研究中，FCHL家系CAD的患病率是单基因的FHTG或这两个家系配偶家系的两倍。在西雅图家系至少20年的随访中，CAD引起的死亡在FHTG和FCHL患者中都增加[19]。然而，早发CAD只出现在FCHL家系，而不出现在FHTG家系中（图6-5）。Brown及其同事在家族性动脉粥样硬化治疗研究（Familial Atherosclerosis Treatment Study，FATS）中进一步评估了早发CAD患者中FCHL的患病率[45]，他们在西雅图两个社区医院筛查了1300名62岁以下的男性早发CAD患者，发现1/3的早发CAD男性存在apoB水平升高。对最终入选FATS的高apoB男性进行研究显示，23%存在家族性高胆固醇血症，54%存在FCHL，剩下23%为单纯的Lp（a）升高[46]。54%FCHL患者中的1/3为冠心病，估计冠心病患病率为15%～20%，这与Goldstein及其同事的研究结果差异不大[35]。

表型

FCHL的脂蛋白表型多变，容易混淆。在大多数FCHL患者中，家系和个人的脂蛋白表型可以从单纯高甘油三酯血症变为高胆固醇血症[3]。这表明脂蛋白表型的变化通常是由于环境改变所致。然而，一些

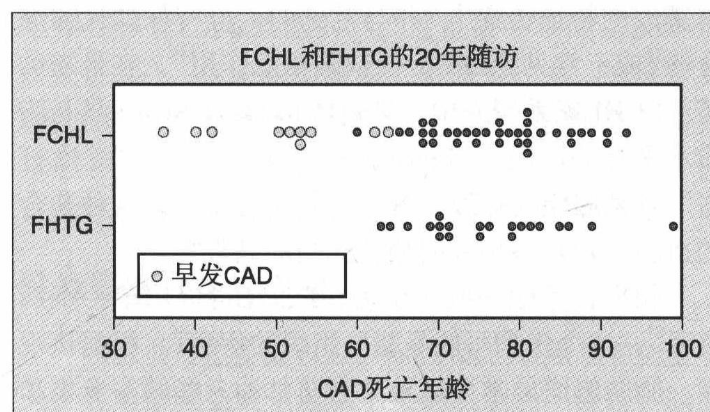
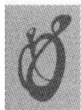


图6-5 家族性混合型高脂血症（FCHL）和家族性高甘油三酯血症（FHTG）患者的冠心病（CAD）死亡年龄。患者及其家系来自西雅图心肌梗死研究[35]和西雅图高甘油三酯血症研究项目[110]，随访时间为20年。CAD死亡年龄通过死亡证明证实[19]。FHCL患者中发生CAD死亡的年龄范围较广，FHTG家系无早发CAD死亡。(Modified from reference 101.)



患者的脂蛋白表型是固定不变的，其中一类是肝素后血浆LPL活性为正常水平一半的个体[47]。这些患者多为高甘油三酯血症，较少为高胆固醇血症。由于肝apoB分泌增加[50-53]，FCHL患者一致表现为apoB水平升高[3,48,49]。事实上，如果一个人检测脂蛋白表型、apoB水平和LDL颗粒的体积和密度[54-56]，发现在存在致密LDL颗粒时apoB水平明显增加，并且存在于所有的个体，不管他们是否有高甘油三酯血症或高胆固醇血症[57]。在普遍关注LDL-C和HDL-C水平作为早发CAD的危险因素时，对FCHL血脂异常的关注较少[18]。NCEP ATP III指南试图说明该种血脂异常，主要通过将代谢综合征作为CAD的危险因素，并在代谢综合征的定义中包括甘油三酯升高、HDL-C降低和腰围增加[18]。代谢综合征包含的两个实体疾病为FCHL和2型糖尿病[16]。除了检测LDL-C和HDL-C水平外，检测apoB也有助于证实FCHL患者早发CAD的风险[48,58-60]。

Goldstein及其同事最初将FCHL描述为单基因疾病，因为该疾病在适当患病率家系的成年子代中明显呈垂直传递[35]。Nikkilä和Aro认为FCHL为多基因疾病[37]。也许，FCHL具有以一个不常见单基因特征传递的主要基因，并与常见的人群特征相互作用。Jarvik及其同事在西雅图FCHL家系中使用复杂的分离分析技术认为推测决定apoB水平的位点与决定LDL体积的位点是独立分离的[61]。这与具有小LDL颗粒的FCHL患者的apoB水平呈双峰分布是一致的[62]。临床研究支持“二次打击”假说。有研究显示，向心性肥胖和胰岛素抵抗在FCHL患者中非常常见[63]。然而，向心性肥胖和胰岛素抵抗不能解释FCHL患者的apoB水平升高[64]。有关FCHL的假说认为apoB位点以单基因的特征传递[61]，并与常见的人群特征如代谢综合征[18]或不常见的LPL活性缺陷相互作用[48]。在最初的芬兰FCHL家系研究中，染色体1q23的USF1变异与脂质水平有关，但不与apoB水平有关[65]，这与“二次打击”寡基因疾病一致。有一些研究者认为，这种杂合的血脂异常是多种基因相互作用的结果[66]。

相反，其他一些人认为，FCHL可以用单一疾病解释[67]，这个疾病可能是脂肪组织的疾病[68]。根据该观点，脂肪组织异常可以导致脂肪甘油三酯储存聚集和FFA移动性增加，并伴提供给肝的FFA增加。FFA流出增加可以引起肝合成甘油三酯增多，或者更可能减少肝apoB降解，以及相应的肝apoB脂蛋白分泌增加。

酰基刺激蛋白（acylation-stimulating protein，ASP）被认为是引起FCHL的一个候选蛋白[69]。ASP是补体C3的76个氨基酸片段，由adipsin和B因子与补体C3相互作用生成。ASP通路是一个新发现的生物通路，在调节脂肪组织甘油三酯的合成中具有重要的作用。该通路功能的受损可能是脂肪细胞和肝细胞之间脂肪酸运输增加的原因，从而导致FCHL时的高apoB血症[70]。AopB升高是一种致动脉粥样硬化脂蛋白异常，其特征为由肝分泌包含apoB-100的脂蛋白颗粒增加引起的血浆LDL颗粒增多。FCHL患者的脂质表型多变，但是血浆apoB水平升高表明LDL颗粒数目增加。因此，ASP被认为是FCHL的候选蛋白[37]；但是，与上游的转录因子-1不同，ASP作为FCHL候选蛋白的证据主要来源于生物学的合理性[71]。

遗传对家族性混合型高脂血症的影响

尽管大量的研究已经证实各种FCHL表型的遗传关联[72-78]，但是由于遗传的异质性、遗传模式的未知、缺乏标准的诊断方法和复杂的表型可能包括多效性作用，限制了全面理解FCHL的遗传学基础[79]。此外，致密小LDL颗粒作为FCHL的一个组分，已显示与多种基因变异有关[80,81]。尽管存在这些挑战，几个研究小组已经报告了与FCHL各种脂质和脂蛋白表型相关联的一些染色体区域[66,82-84]。至今，这些区域明确的候选基因仍然没有被确定。染色体1q21-23上的FCHL位点是第一个确定的位点，其基于最初在芬兰家系中报道的与FCHL相关的表型关联[72]，后来在国立心肺血液研究所（National Heart，Lung，and Blood Institute，NHLBI）家系心脏研究[85]、德国和中国的FCHL家系[75]、英国家系[86]，以及最近的墨西哥家系[82]中被证实。几乎所有的研究都证实了染色体11q13-pter的A-I/C-III/A-IV位点与FCHL的关系[72,76,87-90]。该位点可能是FCHL患者高胆固醇血症和高甘油三酯血症的一个可能候选位点，但是该位点上没有发现基因缺陷。最后，肝脂酶基因被发现与FCHL[91]有关，并决定LDL颗粒的大小和密度[92]。在NHLBI家系心脏研究中，肝脂酶基因也与脂质有关[93]。对于FCHL患者，所有积极改变可逆转的心血管危险因素的措施都应该实施。在给予降脂药物和治疗其他心血管危险因素的同时，也应该进行饮食治疗和治疗性生活方式改变包括体力活动。

2型糖尿病

未经治疗的2型糖尿病和胰岛素缺乏患者常有高甘油三酯血症，其原因为脂肪组织LPL相关的血浆甘



油三酯清除减少或肝VLDL分泌增多。这些异常在治疗高甘油三酯血症几个月后就会被纠正[94-96]。长期治疗的2型糖尿病患者的特征是轻度血脂异常、内脏肥胖和胰岛素抵抗。2型糖尿病患者的一级亲属可能存在向心性肥胖、胰岛素抵抗或者葡萄糖负荷后胰岛素分泌减少；同时具有向心性肥胖和胰岛素分泌缺陷的一级亲属将肯定发生2型糖尿病。2型糖尿病是寡基因疾病的一个典型例子。在过去几年中，对能引起中心型肥胖、胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺乏的基因被广泛研究。2007年，多个中心报道并在多个人群中证实超过10个常见的单核苷酸多态性和2型糖尿病、肥胖和血脂异常有关[97-100]。将来了解这些基因如何相互作用以引起糖尿病将成为研究热点。

与代谢综合征和FCHL类似，接受治疗的糖尿病患者的血脂异常可能是由遗传性原因所致，其特征为甘油三酯水平轻度增加、HDL_2水平降低、致密小LDL颗粒增加。治疗主要是饮食治疗、增加体力活动和降脂药物治疗。

家族性高甘油三酯血症

FHTG是一种常见的常染色体显性遗传疾病，患病率约为1%，其特征为甘油三酯合成增加导致富含甘油三酯的VLDL数量隐藏在正常范围。FHTG患者表现为VLDL水平升高，LDL和HDL水平降低；除非发生严重的高甘油三酯血症（如乳糜微粒血症综合征），通常无症状。该患者的血浆VLDL颗粒比正常和FCHL患者大，并且与富含甘油三酯的HDL颗粒有关[3,101]，推测可能是由于排出核心胆固醇酯导致HDL-C水平降低，apoA-I水平正常[101]。FHTG可能不会增加早发CAD的风险[19,44]。

胆汁酸代谢障碍被认为可以引起FHTG。与正常人和FCHL患者相比，FHTG患者的胆汁酸和鹅去氧胆汁酸合成增加[102,103]。初步的研究证实，在一小部分FHTG患者中存在胆汁酸吸收缺陷。在三个地点收集的先证者中仅有1/20发现存在钠敏感的小肠胆汁酸转运基因突变[104]。因此，也应该寻找其他的胆汁酸代谢障碍。FHTG患者的血脂异常与胆汁酸结合树脂治疗时的血脂异常很相似。

FHTG的诊断根据家族史和检测患者及其亲属的空腹脂蛋白谱。大约一半的一级亲属的甘油三酯水平为250～1000mg/dl，通常无早发CAD的家族史，也可以不存在LDL-C水平升高。

FHTG患者应该通过规律的锻炼来减轻体重，减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入，限制饮酒、外源性雌激素和其他一些能升高VLDL的药物。如果存在糖尿病，应该积极并充分控制。这些措施对FHTG患者的高甘油三酯血症通常有效。如果在6个月的非药物治疗后，甘油三酯水平仍超过500mg/dl，可以考虑使用贝特类药物治疗[18]，如果超过1000mg/dl，应该开始药物治疗[105]。

家族性低α脂蛋白血症伴高甘油三酯水平

1992年，Genest及其同事提出FHA是一种甘油三酯升高和HDL-C降低的疾病，并且是一种与早发CAD相关的常见遗传性血脂异常[106,107]。HDL的动脉粥样硬化治疗研究（HDL Atherosclerosis Treatment Study，HATS）选择早发CAD的中年男性和女性进行干预研究[108]。在该研究中，87名无HDL降低、糖尿病和apoB升高的男性被认为患有FHA[101]，这些男性与FCHL患者相比具有正常的apoB水平[101]。与FHTG相反，FHA患者血浆apoA-I水平降低，也无FHTG中的富含甘油三酯的HDL颗粒。此外，FHA患者的HDL_2 apoA-I（无apoA-II）颗粒选择性减少[109]。

目前仍不清楚FHA是否为一种遗传性疾病。HDL-C水平降低在早发CAD患者中很常见，并且被认为部分原因与HDL代谢中的一些蛋白缺陷有关（见第7章）。然而，这些候选基因的突变很罕见，并且仅引起很少一部分FHA。

FHA与FHTG常混淆。在西雅图心肌梗死研究中[35]，被诊断为FHTG的患者也会存在FHA。同时，在无临床动脉粥样硬化的高甘油三酯血症先证者中进行的西雅图高甘油三酯血症研究发现，FHTG家系不存在早发CAD的证据[110]。这也被一项随访20年的研究证实[19]。在NHLBI家系心脏研究[111]中，被确定为FHTG的患者也可能患有FHA。目前，仍需很多研究来解释FHA。在进行病理生理和遗传学研究时，假定这样的疾病存在具有研究目的时有重要的意义。

乳糜微粒血症综合征

胰腺炎与主要由VLDL升高引起的乳糜微粒血症有关。乳糜微粒血症引起胰腺炎的机制仍不清楚。胰腺炎可能是由于乳糜微粒释放的FFA和溶血卵磷脂多于胰腺毛细血管中白蛋白结合的FFA和溶血卵磷脂所致。

乳糜微粒血症综合征在少见情况下也可由LPL酶或者其辅助因子、apoC-II和apoA-V基因突变导致的LPL缺陷引起。乳糜微粒血症综合征更常见的是由共存的遗



传性高甘油三酯血症伴获得性血浆甘油三酯代谢障碍（主要是未治疗的糖尿病）引起[6]。其他一些原因可能是使用一些可以引起甘油三酯水平升高的药物。

乳糜微粒血症综合征可以引起腹痛、发疹性黄色瘤和短暂的记忆丧失。发疹性黄色瘤最常发生在上肢的后面和伸肌面。记忆障碍主要是可逆性记忆丧失，尤其是对最近的事件。此外，也可以发生周围神经疾病，其有时与腕管综合征相似。视网膜血管偶尔会出现视网膜脂血症。如果乳糜微粒血症综合征不被纠正，将会出现急性或反复发作的胰腺炎。如果不保持低的甘油三酯水平，急性胰腺炎将反复发作，并且可能有生命危险。甘油三酯水平超过2000mg/dl时，胰腺炎的风险明显增加[6]。

家族性高胆固醇血症

FH是由编码LDL受体的基因突变引起的常染色体显性遗传疾病。十分罕见的FH纯合子患者LDL受体位点的两个等位基因均发生突变，使患者经LDL受体清除循环中LDL的能力完全或接近完全丧失[9]。杂合子FH患者具有一个正常的LDL受体等位基因，他们具有大约一半的LDL受体功能。由于LDL受体也可以清除血浆的VLDL残余物质，因此，LDL受体缺陷会引起脂蛋白残余物质的聚集。LDL水平升高导致的细胞外基质包括动脉壁摄取LDL，从而引起黄色瘤和动脉粥样硬化。杂合子FH是一种常见的遗传性疾病，患病率约为1/500[9]。

诊断

FH可以在出生时通过脐带血检测发现。腱黄色瘤是FH十分特异的体征，它在20岁左右时开始出现，并且超过70%的老年患者都存在。由于黄色瘤不明显，因此需要仔细地检查手背侧肌腱和跟腱。黄斑瘤（眼睑皮下的黄色瘤）在30岁以上的FH患者中很常见，但它不是FH的特异性表现。角膜弓主要见于角膜的上缘和下缘，后期变为完全的环状。

FH患者CAD发生较早，其症状通常在40~50岁的男性中出现，而在女性较男性晚10年出现。在所有早发心肌梗死的患者中大约5%为杂合子FH患者[9,54]。在他汀类药发明之前，至少50%的男性杂合子FH患者到60岁时发生心肌梗死，而女性较男性晚10年出现。杂合子患者的LDL-C水平一般在200～400mg/dl，并且随着年龄增加而增加。甘油三酯水平可轻度升高，而HDL-C水平很少降低。

当存在由LDL升高引起的严重高胆固醇血症时要怀疑杂合子FH。如果存在腱黄色瘤，实际上可以确诊存在FH；如果无腱黄色瘤，应该寻找引起高胆固醇血症的继发性原因，但是不能排除存在家族性高胆固醇血症。详细地询问家族史可以发现存在强的早发CAD病史和高胆固醇血症伴腱黄色瘤，但不存在高甘油三酯血症；并且FH影响大约1/3的一级亲属。在父母或兄弟姐妹中存在高胆固醇血症和腱黄色瘤时，也可以确诊该病；就像儿童中出现高胆固醇血症也同样可以确诊为该病，因为其他原因很少引起儿童高胆固醇血症。对FH的家族成员必须进行仔细的检查，因为50%的一级亲属也存在FH，并且需要积极的降脂治疗[112]。FH需要进行饮食和药物治疗。治疗目标是降低LDL-C至130mg/dl以下，如果存在CAD时应该更低。在男性和女性杂合子FH患者中积极的降低LDL-C可以减缓冠状动脉粥样硬化形成。

家族性载脂蛋白B-100缺乏

ApoB-100突变抑制其与LDL受体结合是引起LDL-C水平升高的另一个原因。其患病率仍不清楚，但是估计在FH中的患病率为5%～10%。LDL受体是正常的。ApoB-100分子的第3500位氨基酸残基的置换（谷氨酰胺置换精氨酸），引起apoB与LDL受体结合能力降低，从而导致血浆中LDL聚集。本病患者在临床上与杂合子的FH患者难以鉴别，他们都可以表现为严重的高胆固醇血症、腱黄色瘤和早发动脉粥样硬化。本病的治疗与LDL受体突变患者的治疗相同。

脂蛋白（a）水平升高

Lp（a）是由肝合成的特殊脂蛋白颗粒[5]。Lp（a）中重要的成分为apo（a），其结构与纤溶途径中关键的蛋白——血浆纤维蛋白溶酶原同源。血浆Lp（a）水平在个体间变化很大，可从不能检测的水平到200mg/dl，并且明显受遗传控制。

许多流行病研究显示，Lp（a）是CAD和中风的危险因素。Lp（a）可能具有致动脉粥样硬化作用，因为研究显示其可以被内皮摄取经氧化修饰后，能够促进泡沫细胞形成。因为Lp（a）与血浆纤维蛋白溶酶原高度同源，它可以通过干扰血浆纤维蛋白溶酶原和纤维蛋白的结合在血栓形成中发挥重要作用。Lp（a）水平升高能够增加其他心血管危险因素的致动脉粥样硬化作用，从而促进早发心血管事件。

降低Lp（a）升高患者的LDL-C水平是一个有



效地减慢动脉粥样硬化进展和防止冠状动脉事件的策略[10]。大剂量的烟酸或雌激素可以降低Lp（a）水平。目前，仍无研究显示降低Lp（a）本身可以抑制动脉粥样硬化或防止冠状动脉事件[5]。

残余物质清除病

残余物质清除病也称为Ⅲ型高胆固醇血症，或称异常β脂蛋白血症或宽β脂蛋白血症，其命名根据电泳中VLDL颗粒迁移到β位（正常情况下位于前β位）作为乳糜微粒和VLDL残余物质。

残余物质清除病部分是由于apoE基因突变[7]导致肝摄取包含apoE的脂蛋白受损以及停止VLDL和IDL向LDL的转化。若无其他一些遗传、激素和环境因素影响的情况下，残余物质不会聚集到可足以引起高脂血症的水平，因为它们也可以与亲和力低的apoB-48和apoB-100结合，并通过肝受体清除。当一个apoE基因缺陷（最常见为E_2/E_2基因型）同时伴有第二个基因缺陷时，或者可以引起VLDL过度生成（如FCHL）或LDL受体活性减少（如杂合子FH或甲状腺功能减退）的继发性疾病时，就可以出现残余物质清除病。E_2/E_2基因型在白人中的患病率为1%，并且事实上出现在所有的残余物质清除病患者中（患病率为1/1000）。

诊断

残余物质清除病患者的胆固醇和甘油三酯水平均升高，从而增加了早发CAD的风险，尤其是外周血管疾病的风险。临床上，在成年前通常不发生血脂异常。腱黄色瘤和手掌皱褶橘黄色脂质沉积是残余物质清除病的特有表现，但并不普遍存在。腱黄色瘤肉眼不易被发现，需要良好的光照条件。结节出疹性黄色瘤偶尔见于皮肤易压部位，如肘部、臀部和膝盖处。

若出现总胆固醇和甘油三酯水平升高，VLDL和IDL胆固醇水平增高，LDL和HDL胆固醇水平降低时，应怀疑残余物质清除病的可能。除非在高甘油三酯血症的急性加重期，胆固醇和甘油三酯水平在正常情况下含量相当，为300～1000mg/dl。β迁移的VLDL可以在琼脂糖电泳中被检测到，虽然该检测方法已经不常用。超速离心法证实VLDL胆固醇和血浆甘油三酯的比例大于0.3。残余物质清除病的确诊主要通过进行血浆脂蛋白等电点聚焦法检测E2/E2表型或者使用基因分析直接检测表型。残余物质清除病的治疗通常与其他形式的高甘油三酯血症类似。凡能增加甘油三酯水平的药物如胆汁酸结合树脂都要禁用。

罕见的疾病

儿童出现严重的高甘油三酯血症可能由于LPL缺陷，或者更罕见的apoC-II或apoA-V缺陷。由于严重的高甘油三酯血症，这些患者具有急性和反复发作胰腺炎的风险，必须通过中度或重度的饮食脂肪限制将血浆甘油三酯水平降低到1000~2000mg/dl以下。

纯合子FH很罕见，常在20岁前出现严重的高胆固醇血症、罕见的黄色瘤、动脉粥样硬化和死亡。纯合子FH患者可以从LDL采集中获益。另外，包含apoB脂蛋白的缺乏可能由apoB合成缺陷（如纯合子的低β脂蛋白血症），或者将apoB转运到肝内质网的微粒体甘油三酯转运蛋白纯合子缺陷引起。ApoB水平极度降低的患者无发生动脉粥样硬化的风险。

多种常见的血脂异常

多基因性高胆固醇血症一度被认为是很常见的疾病，其名称表示在无明显血脂异常的家族史或继发性原因时，血浆LDL-C水平轻度升高。随着LDL的变异如Lp（a）和致密小LDL颗粒的发现，该种血脂异常正逐渐减少。

当存在中度LPL缺陷伴HDL-C水平降低时，可以出现轻到中度的高甘油三酯血症，这可见于LPL缺陷儿童的杂合子父母，并且该疾病使患者易于早发动脉粥样硬化。

小结和结论

许多遗传性脂蛋白障碍都与早发CAD有关。随着对人类脂蛋白的研究越来越深入，目前已确认遗传缺陷发生在很多不同的位点，其中一些位点很常见。在过去的20多年中，一些开发的药物已可以延缓早发CAD的发生，尤其是在结合生活方式改变的情况下作用更明显。对所有具有CAD风险的患者都可以给予他汀类药治疗，并根据LDL-C水平确定疗程。同样，也可以依据脂蛋白障碍的遗传学基础有针对性地进行联合药物治疗[105]。随着对遗传性脂蛋白障碍的了解加深，将会研发出更新、更有针对性的药物。

致谢

本工作由国立卫生研究院基金（HL30086）资助。

（宋俊贤　陈　红　译）

参考文献

1. Havel R, Kane J: Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. *New York, McGraw-Hill,* 2001, pp 2705–2716.
2. Brunzell JD, Chait A, Bierman EL: Pathophysiology of lipoprotein transport. *Metabolism* 1978;27:1109–1127.
3. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, et al: Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983;24:147–155.
4. Kane JP, Havel RJ: Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. *New York, McGraw-Hill,* 2001, pp 2717–2752.
5. Utermann G: Lipoprotein(a). In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. *New York, McGraw-Hill,* 2001, pp 2753–2787.
6. Brunzell J, Deeb S: Familial lipoprotein lipase deficiency, apoCII deficiency, and hepatic lipase deficiency. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. *New York, McGraw-Hill,* 2001, pp 2789–2816.
7. Mahley R, Rall S: Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. *New York, McGraw-Hill,* 2001, pp 2835–2862.
8. Murdoch SJ, Boright AP, Paterson, AD, et al: LDL composition in E_2/2 subjects and LDL distribution by Apo E genotype in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* 2007;192:138–147.
9. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. *New York, McGraw-Hill,* 2001, pp 2863–2913.
10. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–12.
11. Tall A, Breslow J, Rubin E: Genetic disorders affecting plasma high-density lipoproteins. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. *New York, McGraw-Hill,* 2001, pp 2915–2936.
12. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, et al: Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J Lipid Res* 2003;44:1279–1286.
13. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al: Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest* 2004;114:1343–1353.
14. Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, et al: Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 2004;305:869–872.
15. Boekholdt SM, Souverein OW, Tanck MW, et al: Common variants of multiple genes that control reverse cholesterol transport together explain only a minor part of the variation of HDL cholesterol levels. *Clin Genet* 2006;69:263–270.
16. Kiss RS, Kavaslar N, Okuhira K, et al: Genetic etiology of isolated low HDL syndrome: incidence and heterogeneity of efflux defects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1139–1145.
17. Carr MC, Brunzell JD: Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2601.
18. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Prcgram (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486–2497. Available at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp_iii.htm.
19. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al: Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777.
20. Carr MC: The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404–2411.
21. Lemieux S, Despres JP, Moorjani S, et al: Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? *Diabetologia* 1994;37:757–764.
22. Nieves D, Cnop M, Retzlaff B, et al: The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003;52:172–179.
23. Purnell JQ, Kahn SE, Albers JJ, et al: Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:977.
24. Grundy SM: Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002;90:11i–22i.
25. Cefalu WT, Wang ZQ, Werbel S, et al: Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism* 1995;44: 954–959.
26. Bermudez OI, Tucker KL: Total and central obesity among elderly Hispanics and the association with type 2 diabetes. *Obes Res* 2001;9:443–451.
27. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, et al: Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 1999;100:123–128.
28. Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner SM, et al: Hyperinsulinemia predicts multiple atherogenic changes in lipoproteins in elderly subjects. *Arterioscler Thromb* 1994;14:518–526.
29. Cefalu WT, Werbel S, Bell-Farrow AD, et al: Insulin resistance and fat patterning with aging: relationship to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Metabolism* 1998;47:401–408.
30. Ginsberg HN: Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453–458.
31. Ford E, Giles W, Dietz W: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–359.
32. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210–1214.
33. Lamarche B, Moorjani S, Cantin B, et al: Associations of HDL_2 and HDL3 subfractions with ischemic heart disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1098–1105.
34. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, et al: Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973;52:1533–1543.
35. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al: Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544–1568.
36. Hazzard WR, Goldstein JL, Schrott MG, et al: Hyperlipidemia in coronary heart disease. III. Evaluation of lipoprotein phenotypes of 156 genetically defined survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973;52:1569–1577.
37. Nikkilä EA, Aro A: Family study of serum lipids and lipoproteins in coronary heart disease. *Lancet* 1973;1:954–9.
38. Aouizerat BE, Allayee H, Cantor RM, et al: A genome scan for familial combined hyperlipidemia reveals evidence of linkage with a locus on chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1999;65:397–412.
39. de Graaf J, Stalenhoef AF: Defects of lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 1998;9: 189–196.
40. Wojciechowski AP, Farrall M, Cullen P, et al: Familial combined hyperlipidaemia linked to the apolipoprotein AI-CII-AIV gene cluster on chromosome 11q23-q24. *Nature* 1991;349:161–164.
41. Gagne E, Genest J Jr, Zhang H, et al: Analysis of DNA changes in the LPL gene in patients with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1250–7.
42. Pei W, Baron H, Muller-Myhsok B, et al: Support for linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q21-q23 in Chinese and German families. *Clin Genet.* 2000;57:29–34.
43. Huertas-Vázquez A, del Rincón JP, Canizales-Quinteros S, et al: Contribution of chromosome 1q21-q23 to familial combined hyperlipidemia in Mexican families. *Ann Hum Genet* 2004;68: 419–427.
44. Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG, Bierman EL: Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1976;25:313–320.
45. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1976;323:1289–1290.



46. Zambon A, Brown BG, Hokanson JE, et al: Genetically determined apoB levels and peak LDL density predict angiographic response to intensive lipid-lowering therapy. *J Intern Med* 2006;259:401–409.
47. Babirak SP, Brown BG, Brunzell JD, et al: Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1176.
48. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, et al: Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low-density (beta) lipoproteins]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:604–608.
49. Castro Cabezas M, Erkelens DW, Kock LA, De Bruin TW: Postprandial apolipoprotein B100 and B48 metabolism in familial combined hyperlipidaemia before and after reduction of fasting plasma triglycerides. *Eur J Clin Invest*. 1994;24:669–678.
50. Chait A, Albers JJ, Brunzell JD: Very low-density lipoprotein overproduction in genetic forms of hypertriglyceridemia. *Eur J Clin Invest* 1980;10:17–22.
51. Janus ED, Nicoll AM, Turner PR, et al: Kinetic bases of the primary hyperlipidaemias: studies of apolipoprotein B turnover in genetically defined subjects. *Eur J Clin Invest* 1980;10: 161–172.
52. Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW: Integrated regulation of very low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in man: normolipemic subjects, familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*. 1981;30:856–868.
53. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, et al: Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1110–1118.
54. Bredie SJ, Kiemeney LA, de Haan AF, et al: Inherited susceptibility determines the distribution of dense low-density lipoprotein subfraction profiles in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hum Genet* 1996;58:812–822.
55. Hokanson JE, Krauss RM, Albers JJ, et al: Low-density lipoprotein physical and chemical properties in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15: 452–459.
56. Sniderman AD, Castro Cabezas M, Ribalta J, et al: A proposal to redefine familial combined hyperlipidaemia—third workshop on FCHL held in Barcelona from 3 to 5 May 2001, during the scientific sessions of the European Society for Clinical Investigation. *Eur J Clin Invest* 2002;32:71–73.
57. Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, et al: Small dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 1289–1294.
58. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case–control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
59. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al: Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69–75.
60. Jungner I, Sniderman AD, Furberg C, et al: Does low-density lipoprotein size add to atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006;97:943–946.
61. Jarvik GP, Brunzell JD, Austin MA, et al: Genetic predictors of FCHL in four large pedigrees: influence of ApoB level major locus predicted genotype and LDL subclass phenotype. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1687.
62. Steinberg D, Pearson TA, Kuller LH: Alcohol and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991;114:967–976.
63. Aitman TJ, Godsland IF, Farren B, et al: Defects of insulin action on fatty acid and carbohydrate metabolism in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 748–754.
64. Purnell JQ, Kahn SE, Schwartz RS, Brunzell JD: Relationship of insulin sensitivity and apoB levels to intra-abdominal fat in subjects with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:567–572.
65. Lee JC, Weissglas-Volkov D, Kyttala M, et al: USF1 contributes to high serum lipid levels in Dutch FCHL families and U.S. whites with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2222–2227.
66. Lee JC, Lusis AJ, Pajukanta P: Familial combined hyperlipidemia: upstream transcription factor 1 and beyond. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:101–109.
67. Juo SH, Bredie SJ, Kiemeney LA, et al: A common genetic mechanism determines plasma apolipoprotein B levels and dense LDL subfraction distribution in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hum Genet* 1998;63:586–594.
68. de Graaf J, Veerkamp MJ, Stalenhoef AF: Metabolic pathogenesis of familial combined hyperlipidaemia with emphasis on insulin resistance, adipose tissue metabolism and free fatty acids. *J R Soc Med* 2002;95(Suppl 42):46–53.
69. Cianflone KM, Maslowska MH, Sniderman AD: Impaired response of fibroblasts from patients with hyperapobetalipoproteinemia to acylation-stimulating protein. *J Clin Invest* 1990;85: 722–730.
70. Brunzell JD, Sniderman AD, Albers JJ, Kwiterovich PO: Apoproteins B and AI and coronary artery disease in humans. *Arteriosclerosis* 1984;4:79–83.
71. Cianflone K, Maslowska M, Sniderman A: The acylation stimulating protein-adipsin system. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(Suppl 1):S34–S38.
72. Pajukanta P, Nuotio I, Terwilliger JD, et al: Linkage of familial combined hyperlipidaemia to chromosome 1q21-q23. *Nature Gen* 1998;18:369–373.
73. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, et al: Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999;64:1453–1463.
74. Aouizerat BE, Allayee H, Cantor RM, et al: A genome scan for familial combined hyperlipidemia reveals evidence of linkage with a locus on chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1999;65: 397–412.
75. Pei W, Baron H, Müller-Myhsok B, et al: Support for linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q21-q23 in Chinese and German families. *Clin Genet* 2000;57:29–34.
76. Coon H, Myers RH, Borecki IB, et al: Replication of linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q with additional heterogeneous effect of apolipoprotein A-I/C-III/A-IV locus. The NHLBI Family Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2275–2280.
77. van der Kallen CJ, Cantor RM, van Greevenbroek MM, et al: Genome scan for adiposity in Dutch dyslipidemic families reveals novel quantitative trait loci for leptin, body mass index and soluble tumor necrosis factor receptor superfamily 1A. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1381–1391.
78. Allayee H, de Bruin TW, Michelle Dominguez K, et al: Genome scan for blood pressure in Dutch dyslipidemic families reveals linkage to a locus on chromosome 4p. *Hypertension* 2001;38: 773–778.
79. Edwards KL, Mahaney MC, Motulsky AG, Austin MA: Pleiotropic genetic effects on LDL size, plasma triglyceride, and HDL cholesterol in families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2456–2464.
80. Bossé Y, Pérusee L, Vohl MC: Genetics of LDL particle heterogeneity: from genetic epidemiology to DNA-based variations. *J Lipid Res* 2004;45:1008–1026.
81. Badzioch MD, Igo RP, Gagnon F, et al: LDL particle size loci in familial combined hyperlipidemia: evidence for multiple loci from a genome scan. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 1942–1950.
82. Huertas-Vazquez A, Aguilar-Salinas C, Lusis AJ, et al: Familial combined hyperlipidemia in Mexicans: association with upstream transcription factor 1 and linkage on chromosome 16q24.1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1985–1991.
83. Naukkarinen J, Ehnholm C, Peltonen L: Genetics of familial combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:285–290.
84. Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P: Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006;38:337–351.
85. Coon H, Myers RH, Borecki IB, et al: Replication of linkage of familial combined hyperlipidemia to chromosome 1q with additional heterogeneous effect of apolipoprotein A-I/C-III/A-IV



locus. The NHLBI Family Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2275–2280.

86. Shoulders CC, Naoumova RP: USF1 implicated in the aetiology of familial combined hyperlipidaemia and the metabolic syndrome. *Trends Mol Med* 2004;10:362–365.
87. Wojciechowski AP, Farrall M, Cullen P, et al: Familial combined hyperlipidaemia linked to the apolipoprotein AI-CII-AIV gene cluster on chromosome 11q23-q24. *Nature* 1991;349:161–164.
88. Gagnon F, Jarvik GP, Motulsky AG, et al: Evidence of linkage of HDL level variation to APOC3 in two samples with different ascertainment. *Hum Genet* 2003;113:522–533.
89. Eichenbaum-Voline S, Olivier M, Jones EL, et al: Linkage and association between distinct variants of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:167–174.
90. Aouizerat BE, Allayee H, Cantor RM, et al: Linkage of a candidate gene locus to familial combined hyperlipidemia: lecithin: cholesterol acyltransferase on 16q. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2730–2736.
91. Allayee H, Dominguez KM, Aouizerat BE, et al: Contribution of the hepatic lipase gene to the atherogenic lipoprotein phenotype in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 2000;41:245–252.
92. Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, et al: Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999;99:1959.
93. Feitosa MF, Province MA, Heiss G, et al: Evidence of QTL on 15q21 for high-density lipoprotein cholesterol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study (NHLBI FHS). *Atherosclerosis* 2007;190:232–237.
94. Pykälistö OJ, Smith PH, Brunzell JD: Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase: effects of diabetes and obesity on basal and diet induced activity. *J Clin Invest* 1975;56:1108–1117.
95. Brunzell JD, Porte D Jr., Bierman EL: Abnormal lipoprotein lipase mediated plasma triglyceride removal in untreated diabetes mellitus associated with hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1979;28:897–903.
96. Tavangar K, Murata Y, Pedersen ME, et al: Regulation of lipoprotein lipase in the diabetic rat. *J Clin Invest* 1992;90:1672–1678.
97. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al: A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445:881–885.
98. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, Novartis Institutes of Biomedical Research, et al: Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331–1336.
99. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al: Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007;316:1336–1341.
100. Scott LJ, Mohike KL, Bonnycastle LL, et al: A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316:1341–1345.
101. Zambon A, Brown BG, Deeb S, Brunzell JD: Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein A1 and premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 2006;259:473–480.
102. Angelin B, Hershon KS, Brunzell JD: Bile acid metabolism in hereditary forms of hypertriglyceridemia: evidence for an increased synthesis rate in monogenic familial hypertriglyceridemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5434–5438.
103. Duane WC: Abnormal bile acid absorption in familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1995;36:96–107.
104. Love MW, Craddock AL, Angelin B, et al: Analysis of the ileal bile acid transporter gene, SLC10A2, in subjects with familial hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2039–2045.
105. Brunzell JD: Clinical practice: hypertriglyceridemia. *New Engl J Med* 2007;357:1009–1017.
106. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al: Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992;85:2025–2033.
107. Genest J Jr, Bard JM, Fruchart JC, et al: Familial hypoalphalipoproteinemia in premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1728–1737.
108. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
109. Cheung MC, Wolfbauer G, Brown BG, Albers JJ: Relationship between plasma phospholipid transfer protein activity and HDL subclasses among patients with low HDL and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1999;142:201–205.
110. Williams RR, Hopkins PN, Hunt SC, et al: Population-based frequency of dyslipidemia syndromes in coronary-prone families in Utah. *Arch Intern Med* 1990;150:582.
111. Marks D, Thorogood M, Neil HA, et al: A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1.
112. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, et al: Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995;274:1771–1774.

第 7 章

高密度脂蛋白变异

Gerd Assmann 和 Udo Seedorf

人群中高密度脂蛋白胆固醇水平

大多数人血浆中高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇水平变异幅度很大，从小于20 mg/dl到大于80 mg/dl不等。明斯特前瞻性心血管（Prospective Cardiovascular Münster，PROCAM）研究是在德国西北部进行的一项大规模回顾性流行病学研究，旨在研究心肌梗死、卒中及其他疾病的危险因素。图7-1显示了该研究的男性人群中，据心肌梗死情况得到的患者HDL胆固醇水平的分布情况。10年随访中没有发生主要冠状动脉事件的男性，HDL胆固醇水平多集中于44 mg/dl处，当其浓度降低10 mg/dl，即为34 mg/dl时，则有一次主要的冠状动脉事件发生。在美国亦得到相似的研究结果，尤其是Framingham心脏研究[1]。

一般人群中，HDL胆固醇水平变异幅度大，与很多因素有关，尤其是饮食、生活习惯、年龄、性别、激素、药物及感染性疾病，在某些人群中，还与社会经济水平相关。此外，种族差异也是很重要的因素。比如说，土耳其成人的HDL胆固醇水平比西欧和美国的成人低10～15 mg/dl。研究显示，土耳其人的HDL胆固醇水平从出生开始到成年都较低，在儿童时期受社会经济水平影响明显，而成年后则不明显[2]。很多发展中国家人群HDL胆固醇平均水平与白色人种有差异。这些差异可能是因为特殊的基因型，以及基因与环境因素间的相互作用，如脂肪摄入高低、酒精消耗或农村生活中体力劳动强度更大等[3]。尽管HDL胆固醇水平受环境和生活方式影响很大，但是研究表明遗传因素对HDL胆固醇水平的变化起着极为重要的作用：人群中40%～60%的HDL胆固醇水平变化可从基因水平得到解释[4]。已知影响HDL胆固醇水平的单基因疾病在HDL胆固醇水平分布范围的两极（小于20 mg/dl或大于 70 mg/dl；见图7-1）都起作用，但是这些疾病似乎并不能够解释存在于一般人群中HDL胆固醇水平与冠心病风险间的关系如何。

在很多国家，高发的代谢综合征是与人群中低HDL胆固醇水平密切相关的一个重要因素[5]。代谢综合征是以同时存在多种代谢异常为特征，多是由生活习惯与遗传因素间复杂的相互作用造成的[6]。中心性肥胖的存在尤为重要，它通常伴随着血脂异常［高甘油三酯，低HDL胆固醇，以及致密小低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDLs）的存在］，合并有血压升高和（或）胰岛素抵抗，或糖耐量降低。此外，经常能观察到的异常还包括血栓前状态（如血浆高浓度纤维蛋白原或纤溶酶原激活物抑制剂-1）和（或）前炎症状态（如血中C反应蛋白升高）。

两个被广泛采用的代谢综合征定义都结合了低HDL胆固醇水平作为



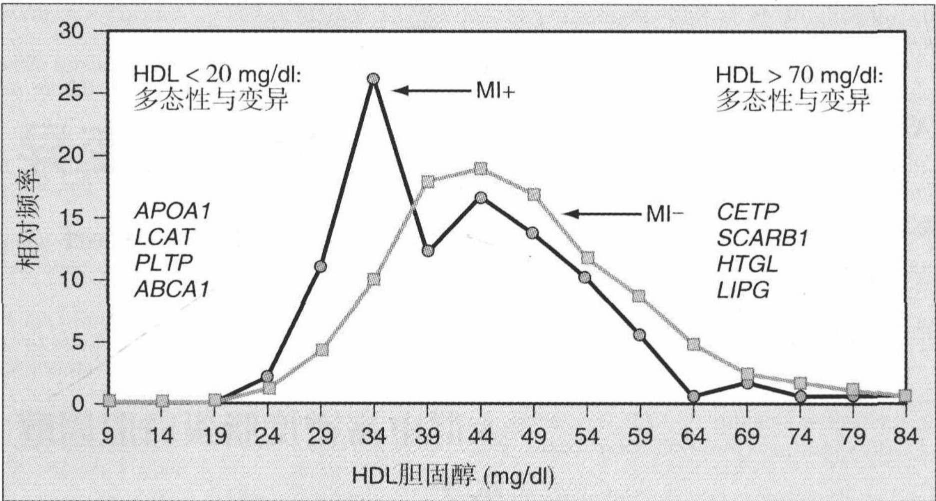


图7-1 明斯特前瞻性心血管（PROCAM）研究中，与不曾发生冠脉事件的男性受试者（MI–）相比较，过去10年间经历过主要冠脉事件发生的男性受试者（MI+）其高密度胆固醇水平的相对频度。ABCA1，三磷酸腺苷结合盒转运子A1；APOA1，载脂蛋白A-I；CETP，胆固醇酯转移蛋白；HTGL，肝甘油三酯脂酶；LCAT，卵磷脂胆固醇乙酰转移酶；LIPG，内皮脂酶基因；MI，心肌梗死；PLTP，磷脂转移蛋白；SR-BI，I型B族清道夫受体。

诊断标准。最新的定义是由美国国家胆固醇教育计划和成人治疗计划Ⅲ（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Program Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）专家组[7]提出的，需符合以下5条中的3条标准方可诊断：（1）特定人群腰围临界值升高；（2）空腹甘油三酯水平升高或高甘油三酯症治疗中；（3）HDL胆固醇水平降低，或因此治疗；（4）血压升高或抗高血压治疗；（5）血糖升高或接受降糖药治疗。国际糖尿病联盟（International Diabetes Federation，IDF）提出的定义中，中心性肥胖腰围的临界值低于NCEP ATP III定义标准，除此外，还需满足以下4点中的2点：（1）空腹甘油三酯水平升高；（2）HDL胆固醇水平降低；（3）高血压；（4）血浆葡萄糖水平升高或已诊断为2型糖尿病[8]。

PROCAM研究入选的男性与女性受试者都是罹患代谢综合征的高发人群。年龄35～65岁的所有男性中，26.8%的人符合NCEP ATP III的诊断标准，23.9%的人符合IDF标准。年龄45～65岁的女性中，发生率相对低些，但仍有15.5%的人达到NCEP ATP III诊断标准，而17.7%的人符合IDF标准。正如表7-1所示，对于PROCAM研究的男性受试者而言，如果采用NCEP-ATP III定义，则其HDL-C临界水平符合代谢综合征诊断标准（5条中3条）对HDL-C的要求；如果采用IDF定义，则符合5条标准中的2条对HDL-C的要求。因此，可认为代谢综合征患者中HDL胆固醇水平普遍较低是人群中HDL-C水平较低的主要决定因素。

已有证据表明，HDL胆固醇的冠心病保护作用归因于HDL在逆向胆固醇转运中的作用，以及HDL其他的抗动脉粥样硬化作用[9]。尽管一些临床试验提示升高HDL胆固醇水平以降低CVD风险是有益的，但近来公布的有关胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）抑制剂托彻普的试验结果提示，尽管事实证实该药与HDL胆固醇水平升高及LDL胆固醇水平降低相关，但对于冠状动脉粥样硬化却无益处[10]。但是，应当指出的是，这一阴性结

表 7-1 PROCAM研究中依据NCEP ATP Ⅲ与IDF指南定义罹患代谢综合征的男性受试者中5个最常见的异常情况组合的发生率

NCEP ATP Ⅲ定义的代谢综合征		IDF定义的代谢综合征	
	发病率（%）		发病率（%）
TG+BP+Gluc	16.6	WC+BP+Gluc	21.8
TG+HDL+BP+Gluc	13.9	WC+TG+HDL+BP+Gluc	16.9
TG+HDL+BP	13.4	WC+TG+BP+Gluc	14.4
WC+TG+HDL+BP+Gluc	8.3	WC+TG+HDL+BP	10.8
WC+BP+Gluc	7.7	WC+TG+BP	9.0

TG，甘油三酯；BP，收缩压；Gluc，葡萄糖；WC，腰围；HDL，指示的高密度脂蛋白临界值；IDF，国际糖尿病联盟；NCEP ATP Ⅲ，美国国家胆固醇教育计划和成人治疗计划Ⅲ；PROCAM Ⅲ，明斯特前瞻性心血管研究。



果也可能归结于托彻普特殊的作用机制，因其阻断了CETP活性，而CETP是逆向胆固醇转运通路中的重要组成成分。此外，Nissen及其同事发现该药物与血压升高相关[10]。因此，也不能排除未来通过其他途径升高HDL胆固醇水平对于降低冠脉粥样硬化风险有效。不过，尽管NCEP ATP III指南目前不考虑将HDL胆固醇作为一个主要的治疗靶点，但HDL胆固醇已经确定是心肌梗死的危险因素并影响治疗策略的决定，因此将其视为评估患者整体情况的一部分。

高密度脂蛋白胆固醇相关基因的影响

在过去的20年间，对那些能够影响HDL胆固醇水平的特殊基因及基因变异的深入研究一直是热点。早期研究采用候选基因的方法，但结果令人很失望[11]。许多案例研究初始观察到特殊基因标记物与血浆脂质水平之间存在显著相关，但是其后在其他人群或大规模研究中这种相关并不能够复现。最初的许多研究统计学说服力不足，标记位点的效应也太小。甚至那些显示基因型与表型之间存在显著且稳定的相关关系的基因，诸如载脂蛋白apoE、肝酯酶或CETP等，单个的基因位点在一般人群中仅能解释低于5%的HDL胆固醇水平变异。近年来更多的研究显示，三磷酸腺苷结合盒转运子A1（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1）的几个常见多态性对HDL胆固醇水平仅有轻微影响[12]，而在低HDL胆固醇水平的患者中发现了一系列罕见的ABCA1等位基因[13]。小鼠模型研究表明，在Tangier病患者中观察到的低α-脂蛋白血症及餐后脂血症与肝ABCA1缺陷相关，而不是巨噬细胞ABCA1缺陷相关[14]。因此，ABCA1变异可能决定血浆HDL胆固醇水平，其在一般人群可能与动脉粥样硬化风险相关。

除了候选基因相关研究，数量性状遗传位点（quantitative trait locus，QTL）分析也被成功应用到鉴定调节HDL胆固醇水平的染色体区域。这些研究已经发现了多于30个与血浆HDL胆固醇水平相关的人类QTL；其中许多QTL在染色体上的位置与相应的小鼠同源QTL一致[15]。其中一些QTL与已确认的低HDL胆固醇相关候选基因相吻合（图7-2）。与墨西哥裔美国人群HDL胆固醇相关联的9号染色体短臂区域在目前具有特殊意义[16]。该区域定位于距着丝粒约25 cM处（微卫星标记D9S288与D9S925之间），同一区域早先已经发现与2型糖尿病（LOD值为2.4）及糖尿病始发年龄（LOD值为2.1）相关联[17]。微卫星标记D9S288与D9S925之间及D9S925与D9S741之间两个区域的特殊定位提示这两种遗传特征存在相当程度的重叠。有趣的是，最近进行的几项高密度全基因组关联扫描计划中，筛查出的几个与冠心病高度相关的单核苷酸多态性已经证实位于9号染色体短臂上同一区域[18-21]。约100kb的感兴趣区域包含有两个细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子的编码序列，即CDKN2A与CDKN2B。

先天性高密度脂蛋白代谢缺陷

在过去的20年间对导致罕见的HDL胆固醇缺陷（也称为低α-脂蛋白血症）与升高HDL胆固醇（也称为高α-脂蛋白血症）的基因与变异的有关研究，取得了极大的成功。HDL胆固醇水平受影响可能是由调节HDL生成、成熟或代谢的众多基因变异引起的（表7-2）。ApoA-I是HDL的主要结构蛋白，*APOA1*基因变异能导致严重的HDL缺陷[22,23]。卵磷脂胆固醇乙酰转移酶（lecithin:cholesterol acyltransferase，LCAT）通过催化HDL颗粒中胆固醇酯化促进HDL的成熟，其基因变异可导致两种低HDL胆固醇常染色体隐性遗传疾病——家族性LCAT缺陷和鱼眼病[24-26]。磷脂转运蛋白（Phospholipid transfer protein，PLTP）参与HDL重塑，小鼠PLTP缺陷可引起低HDL胆固醇[27,28]。已证实人类低HDL胆固醇水平的个体存在PLTP错义突变；其中一种突变与体外脂转移减少相关[29]。相反，CETP基因变异与HDL胆固醇水平升高相关[30]。CETP催化HDL、LDL、中间密度脂蛋白（intermediate-density lipoprotein，IDL）及极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）颗粒间的胆固醇酯与甘油三酯的转移[31]。

Tangier病是一种罕见的HDL几乎完全缺陷的常染色体隐性遗传病[32]。该疾病以细胞脂质流向apoA-I缺陷为特点，是由纯合子或杂合子ABCA1基因变异所引起的[33-39]。家族性HDL缺陷也以缺陷的脂质外流为特征，但是与Tangier病相比，它更为常见并且临床症状较轻[40]。有一些个体是ABCA1基因突变的杂合子携带者[37,41,42]。此外，已证实一些HDL胆固醇水平低者但并不患有Tangier病或家族性HDL缺陷的个体存在罕见的ABCA1等位基因[12]。小鼠模型的研究表明，与Tangier病相关的低α-脂蛋白血症与餐后脂血症主要涉及肝ABCA1缺陷[14]。

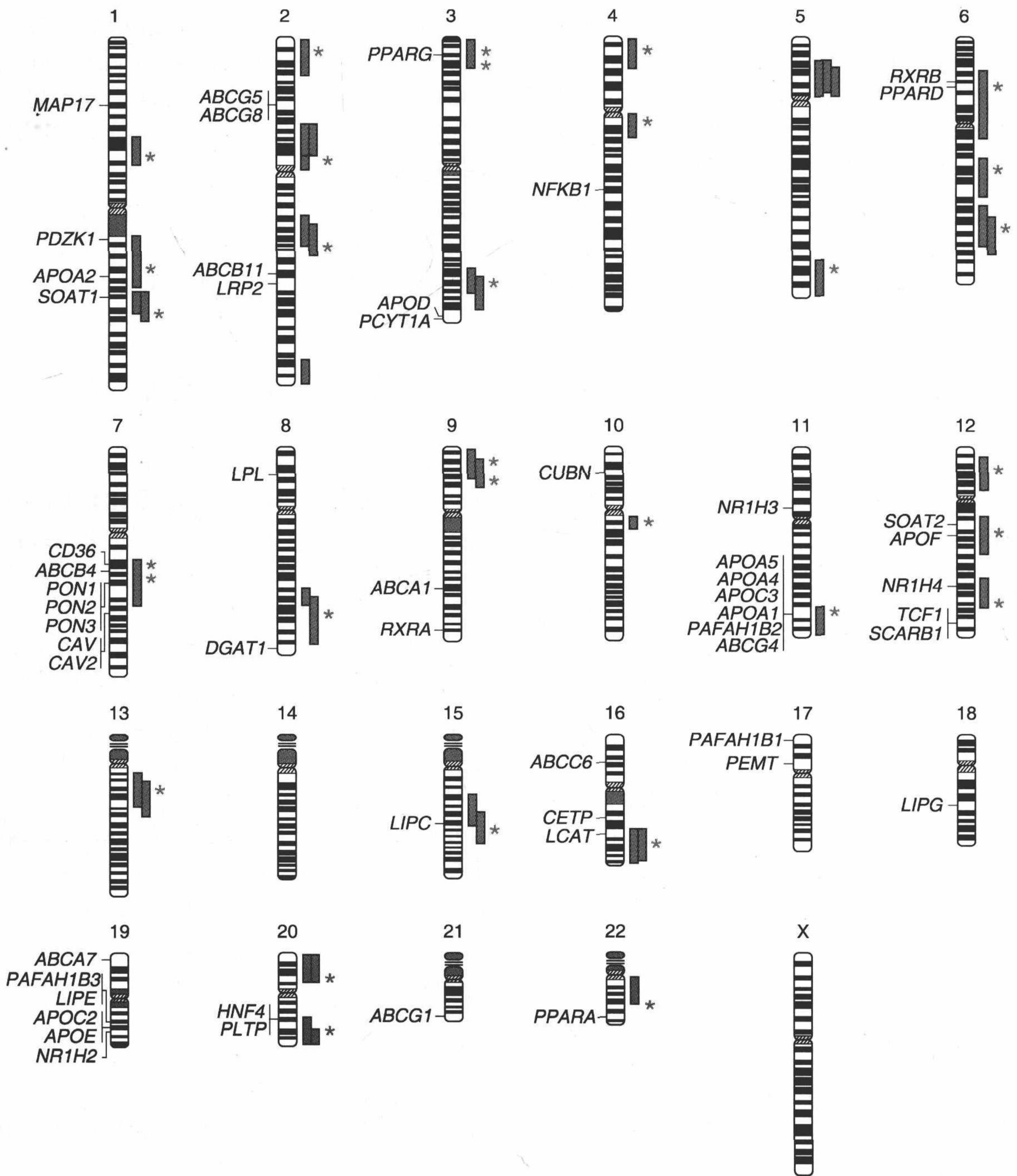


图7-2 人类血浆高密度脂蛋白（HDL）胆固醇水平相关的数量性状遗传位点（QLTs）染色体图。候选基因标记于染色体的左侧。人类HDL胆固醇QTLs与小鼠HDL胆固醇QLTs同源区相重叠的部分用星号提示。（*From Ref. 15, with permission.*）
ABC，三磷酸腺苷结合盒； APO，载脂蛋白；CAV，小窝蛋白；CD，分化群；CETP，胆固醇酯转移蛋白；CUBN，cubilin；DGAT，二酰基甘油酰基转移酶；HDL，高密度脂蛋白；HNF，肝细胞核因子；LCAT，卵磷脂胆固醇乙酰转移酶；LIPC，肝酯酶；LIPE，激素敏感脂酶；LIPG，内皮脂酶；LPL，脂蛋白脂酶；LRP，低密度脂蛋白受体相关蛋白；MAP，膜相关蛋白； NFKB，核因子κB；NR1H，核受体1H；PAFAH1B，血小板活化因子乙酰水解酶1b；PEMT，磷脂酰乙醇胺甲基转移酶；PDZK1，突触后致密物95/disc-large/闭锁小带区域包含蛋白1；PLTP，磷脂转移蛋白；PPARA，过氧化物酶体增殖激活受体；PON，对氧磷酶；PCYT1A，磷酸胞苷酰基转移酶1；QTL，数量性状遗传位点；RXR，视黄酸X受体；SCARB1，I型B族清道夫受体；SOAT，甾醇氧-乙酰转移酶；TCF，转录因子。

低水平HDL胆固醇也与几种不直接参与HDL胆固醇代谢的单基因变异的疾病相关（见表7-2）。法布瑞症是一种由α-半乳糖苷酶A活性缺陷引起的溶酶体贮积病，与高水平HDL胆固醇相关[43]。相反，戈谢病是最常见的葡糖脑苷脂酶缺陷导致的溶酶体贮积病，其与低水平HDL胆固醇相关[44]。基于多种人群中



高发葡糖脑苷脂酶变异，预估多达2%的一般人群中葡糖脑苷脂酶基因座可能是造成家族性低α-脂蛋白血症的原因。此外，胆固醇酯贮积病是另一种与低HDL胆固醇相关的常染色体隐性遗传疾病[45]。近年来有报道表明，可引起胆固醇酯贮积病的溶酶体酸性脂肪酶基因变异在一些人群中相对高发[46]。

另外，影响HDL胆固醇的单基因疾病研究领域中，目前研究的一个重要话题是围绕着这些疾病是否与心血管疾病危险相关展开的。近来的研究中，Hovingh与其同事对相当数量携带HDL胆固醇调控基因（包括*APOA1*、*ABCA1*、*LCAT*与*CETP*）罕见变异的个体进行了颈动脉内中膜厚度的比较[47]。他们的研究数据显示，与*ABCA1*或*LCAT*基因变异携带者相比较，*APOA1*变异携带者的内中膜厚度显著增加。相反，高水平HDL胆固醇相关的*CETP*无义突变杂合子基因型对内中膜厚度的进展并没有显著的影响。有关血浆HDL胆固醇水平明显升高的法布瑞病患者的研究显示，这些患者是包括卒中与冠心病在内的血管疾病的高危人群[48]。

下面各小节总结了影响人类HDL代谢的几种最为重要的单基因疾病的临床特征。然而，应当指出的是，近年来公布的对多于100例的散发HDL胆固醇缺陷病例进行基因变异检测的结果提示，仅仅有不到10%的病例可能归因于已知的HDL代谢候选基因，而接近90%的病例不能得出基因诊断[49]。因此，这些病例中可能有相当数量的基因发生突变但未能被人们所发现。

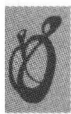
载脂蛋白A–I

Apo A-I作为HDL颗粒上的配体能够结合到细

表 7-2　人类HDL胆固醇水平相关的基因变异与单基因遗传病

基因符号	基因产物	表型
ABCA1	ABC转运子 A-I	Tangier病；家族性HDL缺陷；与低水平HDL胆固醇相关
APOA1	载脂蛋白 A-I	HDL缺陷；HDL 缺陷伴有眼睑黄色瘤；HDL 缺陷伴淀粉样变性；与高水平HDL胆固醇相关
LCAT	卵磷脂胆固醇乙酰转移酶	家族性 LCAT缺陷；鱼眼病；与低水平HDL胆固醇相关
CETP	胆固醇酯转移蛋白	高α-脂蛋白血症；与高水平HDL胆固醇相关
APOD	载脂蛋白 D	在女性，与低水平HDL_3-C 和apoA-I相关
APOC3	载脂蛋白C-Ⅲ	与升高的HDL胆固醇水平相关
APOA5	载脂蛋白A-V	与低水平HDL胆固醇相关
GHR	生长激素受体	在高胆固醇血症GHR基因亮氨酸等位基因与低HDL胆固醇水平相关
LIPC	肝酯酶	与升高的HDL胆固醇水平相关
LIPI	LPD脂酶	与血浆HDL胆固醇水平降低相关
LPL	脂蛋白脂酶	与低HDL胆固醇水平相关
ESR1	雌激素受体–1	在激素替代治疗后与高HDL胆固醇水平相关
LIPG	内皮脂酶	与升高的HDL胆固醇水平相关
PLTP	磷脂转移蛋白	除外–34C基因突变与低HDL胆固醇水平相关外，该基因变异与升高的HDL胆固醇水平相关
PTGDS	前列腺素D2 合成酶 21kDa （脑）	与低HDL胆固醇水平相关
SCARB1	I型B族清道夫受体	与高HDL胆固醇水平相关
LIPA	溶酶体酸性脂肪酶	低HDL胆固醇水平相关的胆固醇酯贮积病
GLA	α-半乳糖苷酶A	高HDL胆固醇水平相关的法布瑞症
GBA	葡糖脑苷脂酶	低HDL胆固醇水平相关的戈谢病
PPARD	过氧化物酶体增殖激活受体–δ	与低HDL胆固醇水平相关
SMPD1	神经鞘磷脂磷酸二脂酶–1	B型尼曼・匹克病与低HDL胆固醇水平相关
NPC1	C1型尼曼・匹克病	C型尼曼・匹克病与低HDL胆固醇水平相关

HDL，高密度脂蛋白。



胞表面的受体，诸如B族I型清道夫受体（scavenger receptor class B type I，SR-BI）与ABCA1[50,51]。迄今为止，已证实*APOA1*存在46种基因变异，其中多数为错义或无义突变。此外，还发现了三种极为罕见的复杂基因重排[52–54]。涉及*APOA1*与*APOC3*两个基因的DNA倒转，以及*APOA1*、*APOC3*与*APOA4*三个基因的大片段缺失都与完全的apoA-I缺陷及严重的早发冠心病相关[52,54]。此外，*APOA1*第4外显子的缺失/插入变异与显著肝功能异常为特征的非神经病理性遗传性淀粉样变性相关[53]。已观察到在多种淀粉样变性中存在*APOA1*基因9个不同的错义突变，这提示淀粉样变性通常与*APOA1*基因突变相关。

已证实有几种*APOA1*基因突变纯合子携带者受严重的早发冠心病影响。小鼠模型研究发现，与不同的调节对象相比，*APoα1*缺失发生更为严重的动脉粥样硬化，这支持apoA-I 抗动脉粥样硬化的作用[55]。此外，小鼠模型中人apoa-I基因过表达延缓主动脉缺损进展[56]。相反，已知的两种apoA-I变异，$apoA\text{-}I_{Paris}$与$apoA\text{-}I_{Milano}$，已被发现与低HDL胆固醇水平相关，但是冠心病发生率极低。$apoA\text{-}I_{Milano}$变异归结于氨基酸序列173位点半胱氨酸替代了精氨酸（R173C）。$apoA\text{-}I_{Milano}$同型二聚体诱导增强胆固醇逆转运（RCT）[57]，当与磷脂结合时抑制血小板聚集[58]。$apoA\text{-}I_{Paris}$缺乏LCAT辅因子活性，但实质上其脂结合能力与促进胆固醇外流的活性是正常的[59]。

*APOA1*基因变异除与低HDL胆固醇相关外，也可能与高HDL胆固醇有关。已发现HDL胆固醇水平升高与*APOA1*基因转录起始位点上游75位点处G→A转换以及下游83与84两个位点的多态性相关[60,61]。这3个基因位点呈显著连锁不平衡，经推测，当除外协变量年龄与性别的影响后，循环中HDL胆固醇水平多达6.5%的变化可从这些多态性中得到解释[61]。但是否这些碱基置换与保护冠心病的作用相关目前尚不知。

家族性卵磷脂：胆固醇乙酰转移酶缺陷与鱼眼病

LCAT通过催化脂蛋白表面的胆固醇与卵磷脂反应生成胆固醇酯和溶血卵磷脂，而在逆向胆固醇转运中起重要作用。已经证实多于45种基因变异可引起家族性LCAT缺陷（又名Norum 病）或鱼眼病。鱼眼病是 LCAT选择性失去酯化HDL中胆固醇的活性，即α-LCAT功能缺陷；而Norum病则是由于α- LCAT与β-LCAT功能都损失，导致HDL、LDL、IDL及VLDL的胆固醇普遍不能被酯化[62]。这两种隐性遗传病的纯合子与杂合子患者的HDL胆固醇水平都显著下降。Norum病典型的临床特征是弥漫性云雾状角膜混浊、溶血性贫血，以及蛋白尿引起的肾功能衰竭。相反，鱼眼病只是LCAT缺陷引起的轻微临床症状，该病唯一的临床表现是视力受损。鱼眼病的称呼源于患者眼睛呈明显的云雾状混浊，看起来像水煮鱼的鱼眼。Norum及其同事认为，鱼眼病与Norum病都与早发动脉粥样硬化心血管疾病风险升高无显著相关[63]。若考虑到LCAT在逆向胆固醇转运中的重要角色，以及这两种疾病都存在极低水平的HDL胆固醇、apoA-I及 apoA-II，这一推论是值得关注的。

胆固醇酯转移蛋白缺陷

CETP催化胆固醇酯与甘油三酯在脂蛋白颗粒间相互转移。迄今为止，在血浆HDL胆固醇水平明显升高的纯合子或杂合子携带者中已证实有17种CETP基因变异。其中位于CETP基因上游的四个核苷酸碱基置换与升高的HDL胆固醇水平相关[64–67]。

CETP缺陷是日本人高α-脂蛋白血症最为常见的原因。檀香山心脏研究中心对基于日本家系的3469名男性的研究中观察到两个高频发生的CETP基因变异，即D442G （发生率5.1%）与位于第14内含子剪接提供位的一个 G→A 碱基置换 （发生率0.5%）[68]。两个突变都与CETP活性下降以及HDL胆固醇水平上升10%相关。值得注意的是，CETP突变的男性冠心病总患病率（21%）要高于未发生突变的男性（16%）。

三磷酸腺苷结合盒转运子A1缺陷：Tangier病与家族性高密度脂蛋白缺陷

Tangier病是罕见的常染色体隐性遗传病，以极低水平血浆HDL胆固醇、网状内皮系统胆固醇酯异常堆积以及细胞胆固醇外流受损为特征[32]。该疾病临床最显著的特点是极大的橘色扁桃体、巨脾、淋巴结肿大、低胆固醇血症、异常的乳糜微粒残余体和血浆显著下降的HDL胆固醇水平。神经病学表现主要是复发性不对称的单个或多个神经病变或者是缓慢进展的对称性多神经病变，较最严重的脊髓空洞症样综合征更为常见。该疾病是由ABCA1基因变异引起的[33–35]，目前已发现70多种变异。许多变异都簇集在第一个大的胞外环和两个核苷酸结合折叠结构区，这些结构



是apoA-1介导的细胞脂质清除通路中ABCA1功能所必需的[69]。ABCA1基因突变也见于家族性HDL缺陷患者[37]，这是较Tangier病更为良性也更为常见的一种疾病。此外，ABCA1常见的多态性也与血浆脂蛋白水平变化及动脉粥样硬化风险相关，已确认在低HDL胆固醇水平的个体存在罕见的ABCA1等位基因[13]。

一些存档完好的Tangier病患者病例显示，他们的 HDL胆固醇水平极低但没有早发动脉粥样硬化的迹象；而另一些早发动脉粥样硬化并发展为冠心病的患者在50岁前身体尚好。此外，在不同的Tangier病家族外周神经病变的始发年龄与严重程度也存在很大差别[32]。一般说来，不只是决定剩余胆固醇外流活性的相关等位基因，ABCA1上还有无效等位基因与Tangier病更严重的临床表现相关。上述证据可能支持这样一个假设，即该疾病的临床多变性可能在一定程度上与由基本的ABCA1突变所决定的剩余胆固醇外流活性有关。

（秦 莉 陈 红 译）

参考文献

1. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835–2838.
2. Mahley RW, Arslan P, Pekcan G, et al: Plasma lipids in Turkish children: impact of puberty, socioeconomic status, and nutrition on plasma cholesterol and HDL. *J Lipid Res* 2001;42:1996–2006.
3. Kuller LH: Ethnic differences in atherosclerosis, cardiovascular disease and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:109–113.
4. Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, et al: Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med* 1993;328:1150–1156.
5. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, et al: World Heart Day 2002. the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 2002;106:1602–1605.
6. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–1428.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–2752.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
9. Assmann G, Nofer JR: Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med* 2003;54:321–341.
10. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al: ILLUSTRATE Investigators: Effect of Torcetrapib on the Progression of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304–1316.
11. Ordovas JM: HDL genetics: candidate genes, genome wide scans and gene-environment interactions. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:273–281.
12. Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, et al: Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:1198–1205.
13. Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, et al: Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 2004;305:869–872.
14. Timmins JM, Lee JY, Boudyguina E, et al: Targeted inactivation of hepatic ABCA1 causes profound hypoalphalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoA-I. *J Clin Invest* 2005;115:1333–1342.
15. Wang X, Paigen B: Genetics of variation in HDL cholesterol in humans and mice. *Circ Res* 2005;96:27–42.
16. Arya R, Duggirala R, Almasy L, et al: Linkage of high-density lipoprotein-cholesterol concentrations to a locus on chromosome 9p in Mexican Americans. *Nat Genet* 2002;30:102–105.
17. Duggirala, R, Blangero J, Almasy L, et al: Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age of onset to a genetic location of chromosome 10q in Mexican Americans. *Am J Hum Genet* 1999;64:1127–1140.
18. The Wellcome Trust Case–Control Consortium: Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661–683.
19. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al: A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007;316:1491–1493.
20. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al: A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316:1341–1345.
21. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al: A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007;316:1488–1491.
22. Miccoli R, Zhu YH, Daum U, et al: A natural apolipoprotein A-I variant, apoA-I(L141R)Pisa, interferes with the formation of α-high-density lipoproteins (HDL) but not with the formation of preβ1-HDL and influences efflux of cholesterol into plasma. *J Lipid Res* 1997;38:1242–1253.
23. Daum U, Leren TP, Langer C, et al: Multiple dysfunctions of two apolipoprotein A-I variants, apoA-I (R160L)Oslo and apoA-I(P165R), that are associated with hypoalphalipoproteinemia in heterozygous carriers. *J Lipid Res* 1999;40:486–494.
24. Funke H, von Eckardstein A, Pritchard PH, et al: A molecular defect causing fish eye disease: an amino acid exchange in lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) leads to the selective loss of alpha-LCAT activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4855–4859.
25. Miettinen HE, Gylling H, Tenhunen J, et al: Molecular genetic study of Finns with hypoalphalipoproteinemia and hyperalphalipoproteinemia—a novel Gly230Arg mutation (LCATFin) of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) accounts for 5% of cases with very low serum HDL cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:591–598.
26. Lambert G, Sakai N, Vaisman BL, et al: Analysis of glomerulosclerosis and atherosclerosis in lecithin: cholesterol acyltransferase-deficient mice. *J Biol Chem* 2001;276:15090–15098.
27. Jiang XC, Bruce C, Mar J, et al: Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1999;103:907–914.
28. Qin SC, Kawano K, Bruce C, et al: Phospholipid transfer protein gene knock-out mice have low high-density lipoprotein levels, due to hypercatabolism, and accumulate apoA-IV-rich lamellar lipoproteins. *J Lipid Res* 2000;41:269–276.
29. Aouizerat BE, Engler MB, Natanzon Y, et al:. Genetic variation of PLTP modulates lipoprotein profiles in hypoalphalipoproteinemia. *J Lipid Res* 2006;47:787–793.
30. Assmann G, von Eckardstein A, Funke H: High-density lipoproteins, reverse transport of cholesterol, and coronary artery disease. Insights from mutations. *Circulation* 1993;87(4 Suppl):III28–34.
31. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, et al: Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 1990;323:1234–1238.
32. Assmann G, von Eckardstein A, Brewer HB: Familial high density lipoprotein deficiency: Tangier disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 7th ed. *New York, McGraw-Hill,* 1995, pp 2053–2072.
33. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, et al: Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 1999;22:336–345.
34. Bodzioch M, Orsó E, Klucken T, et al: The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999;22:347–351.
35. Rust S, Rosier M, Funke H, et al: Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette trans-



porter 1. *Nat Genet* 1999;22:352–355.
36. Remaley AT, Rust S, Rosier M, et al: Human ATP-binding cassette transporter 1 (ABC1): genomic organization and identification of the genetic defect in the original Tangier disease kindred. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12685–12690.
37. Marcil M, Brooks-Wilson A, Clee SM, et al: Mutations in the ABC1 gene in familial HDL deficiency with defective cholesterol efflux. *Lancet* 1999;354:1341–1346.
38. Walter M, Gerdes U, Seedorf U, Assmann G: The high-density lipoprotein- and apolipoprotein A-I-induced mobilization of cellular cholesterol is impaired in fibroblasts from Tangier disease subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205: 850–856.
39. Marcil M, Yu L, Krimbou L, et al: Cellular cholesterol transport and efflux in fibroblasts are abnormal in subjects with familial HDL deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 159–169.
40. Mott S, Yu L, Marcil M, et al: Decreased cellular cholesterol efflux is a common cause of familial hypoalphalipoproteinemia: role of the ABCA1 gene mutations. *Atherosclerosis* 2000;152: 457–468.
41. Eberhart GP, Mendez AJ, Freeman MW: Decreased cholesterol efflux from fibroblasts of a patient without Tangier disease, but with markedly reduced high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:836–846.
42. Batal R, Tremblay M, Krimbou L, et al: Familial HDL deficiency characterized by hypercatabolism of mature apoA-I but not proapoA-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:655–664.
43. Cartwright DJ, Cole AL, Cousins AJ, Lee PJ: Raised HDL cholesterol in Fabry disease: response to enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:791–793.
44. Pocovi M, Cenarro A, Civeira F, et al: Beta-glucocerebrosidase gene locus as a link for Gaucher's disease and familial hypo-alpha-lipoproteinaemia. *Lancet* 1998;351:1919–1923.
45. Assmann G, Seedorf U: Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2563–2587.
46. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, et al: Prevalence of Cholesteryl Ester Storage Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1866–1868.
47. Hovingh GK, de Groot E, van der Steeg W, et al: Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:139–145.
48. Schiffmann R, Ries M: Fabry's disease—an important risk factor for stroke. *Lancet* 2005;366:1754–1756.
49. Kiss RS, Kavaslar N, Okuhira K, et al: Genetic etiology of isolated low HDL syndrome: incidence and heterogeneity of efflux defects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1139–1145.
50. Rigotti A, Trigatti B, Babitt J, et al: Scavenger receptor BI—a cell surface receptor for high-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:181–188.
51. Remaley AT, Stonik JA, Demosky SJ, et al: Apolipoprotein specificity for lipid efflux by the human ABCAI transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:818–823.
52. Karathanasis SK, Ferris E, Haddad IA: DNA inversion within the apolipoproteins AI/CIII/AIV-encoding gene cluster of certain patients with premature atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7198–7202.
53. Booth DR, Tan SY, Booth SE, et al: Hereditary hepatic and systemic amyloidosis caused by a new deletion/insertion mutation in the apolipoprotein AI gene. *J Clin Invest* 1996;97:2714–2721.
54. Ordovas JM, Cassidy DK, Civeira F, et al: Familial apolipoprotein A-I, C-III, and A-IV deficiency and premature atherosclerosis due to deletion of a gene complex on chromosome 11. *J Biol Chem* 1989;264:16339–16342.
55. Ikewaki K, Matsunaga A, Han H, et al: A novel two nucleotide deletion in the apolipoprotein A-I gene, apoA-I Shinbashi, associated with high-density lipoprotein deficiency, corneal opacities, planar xanthomas, and premature coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;172:39–45.
56. Belalcazar LM, Merched A, Carr B, et al: Long-term stable expression of human apolipoprotein A-I mediated by helper-dependent adenovirus gene transfer inhibits atherosclerosis progression and remodels atherosclerotic plaques in a mouse model of familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2003;107: 26–32.
57. Franceschini G, Calabresi L, Chiesa G, et al: Increased cholesterol efflux potential of sera from ApoA-I Milano carriers and transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1257–1262.
58. Li D, Weng S, Yang B, et al: Inhibition of arterial thrombus formation by ApoA1 Milano. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:378–383.
59. Daum U, Langer C, Duverger N, et al: Apolipoprotein A-I (R151C)Paris is defective in activation of lecithin: cholesterol acyltransferase but not in initial lipid binding, formation of reconstituted lipoproteins, or promotion of cholesterol efflux. *J Mol Med* 1999;77:614–622.
60. Jeenah M, Kessling A, Miller N, Humphries S: G to A substitution in the promoter region of the apolipoprotein AI gene is associated with elevated serum apolipoprotein AI and high-density lipoprotein cholesterol concentrations. *Mol Biol Med* 1990;7:233–241.
61. Wang XL, Badenhop R, Humphrey KE, Wilcken DE: New MspI polymorphism at +83 bp of the human apolipoprotein AI gene: association with increased circulating high-density lipoprotein cholesterol levels. *Genet Epidemiol* 1996;13:1–10.
62. Carlson LA, Holmquist L: Paradoxical esterification of plasma cholesterol in fish eye disease. *Acta Med Scand* 1985;217: 491–499.
63. Norum KR, Gjone E, Glomset JA: Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency including fish eye disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 1181–1194.
64. Klerkx AH, Tanck MW, Kastelein JJ, et al: Haplotype analysis of the CETP gene: not TaqIB, but the closely linked -629C→A polymorphism and a novel promoter variant are independently associated with CETP concentration. *Hum Mol Genet* 2003;12:111–123.
65. Dachet C, Poirier O, Cambien F, et al: New functional promoter polymorphism, CETP/-629, in cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene related to CETP mass and high-density lipoprotein cholesterol levels: role of Sp1/Sp3 in transcriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:507–515.
66. Nagano M, Yamashita S, Hirano K, et al: Point mutation (-69 G→A) in the promoter region of cholesteryl ester transfer protein gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:985–990.
67. Thompson JF, Lloyd DB, Lira ME, Milos PM: Cholesteryl ester transfer protein promoter single-nucleotide polymorphisms in Sp1-binding sites affect transcription and are associated with high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Genet* 2004;66: 223–228.
68. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, et al: Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 1996;97:2917–2923.
69. Lawn RM, Wade DP, Garvin MR, et al:. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest* 1999;104:R25–R31.

第 8 章

脂蛋白的氧化和修饰

Yury I. Miller 和 Sotirios Tsimikas

引言

由Steinberg及其同事于1989年在其著名文献“Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity,”[1]所总结的粥样硬化氧化假说中提出，低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）的氧化修饰促进LDL的致动脉粥样硬化性。本章我们将描述氧化型低密度脂蛋白的概念（oxidized LDL，OxLDL），介绍它的细胞效应、免疫学以及促炎作用，揭示其与实验性动脉粥样硬化病变进展的关联，讨论临床实验的结果，回顾OXLDL生化标志物现有的一些数据，来进行更好的临床风险预测。

低密度脂蛋白悖论和低密度脂蛋白氧化修饰

继20世纪70年代及80年代的广泛争论后，目前人们普遍接受血浆LDL胆固醇水平升高是动脉粥样硬化进展的最初致病因子。其初步证据来自于接受他汀治疗后全因死亡率和再发心血管事件发生率的下降[2]。进一步的证据显示，作为一种单基因病，家族性高胆固醇血症纯合子个体（homozygous form of familial hypercholesterolemia，HFH）会出现LDL胆固醇水平高达600～800mg/dl，且HFH患者常于20岁之前发生心肌梗死（myocardial infarction，MI）[3]。Brown和Goldstein开展的里程碑式的研究确定这些患者的受累基因编码LDL受体，这是一种与LDL结合并具有高亲和力的膜蛋白，可引起LDL在细胞内的内化和降解[4]。而HFH患者的LDL受体很少或几乎没有，因此尽管其LDL结构和代谢与正常个体相似，但胆固醇却在皮下、肌腱黄色瘤以及动脉病变中聚集。因此，胆固醇聚集必须得通过LDL受体之外的其他途径发生。另外，在体外将单核细胞/巨噬细胞与天然LDL孵育并不会导致细胞内胆固醇的明显聚集[5]。

这些显而易见的悖论可以通过氧化和（或）修饰的LDL以及介导非调节性OxLDL摄取的互补性清道夫受体的存在进行解释（图 8-1）。Goldstein及其同事首先描述了乙酰LDL受体，该受体可在体外与乙酐修饰后的LDL结合。当细胞内胆固醇含量增加时，LDL受体会下调，而乙酰化LDL受体则不会下调，并在胞内胆固醇增加的情况下继续保持全部活性。接着，Kodama等人[6]对乙酰化LDL受体进行克隆和测序，将其重新归类为清道夫受体，A型或SR-A。通过丙二醛乙酰乙酰化或共轭作用也可修饰LDL，并使其被乙酰LDL受体或SR-A识别[7,8]。然而，所有这些研究均在体外进行，其生物学意义尚未明确。直到Henriksen及其同事[9]于1981年的结果报道，细胞培养实验中动脉壁的所有细胞可通过某种程度的修饰使LDL成为巨噬细胞上清道夫受体的配体。有趣的是，

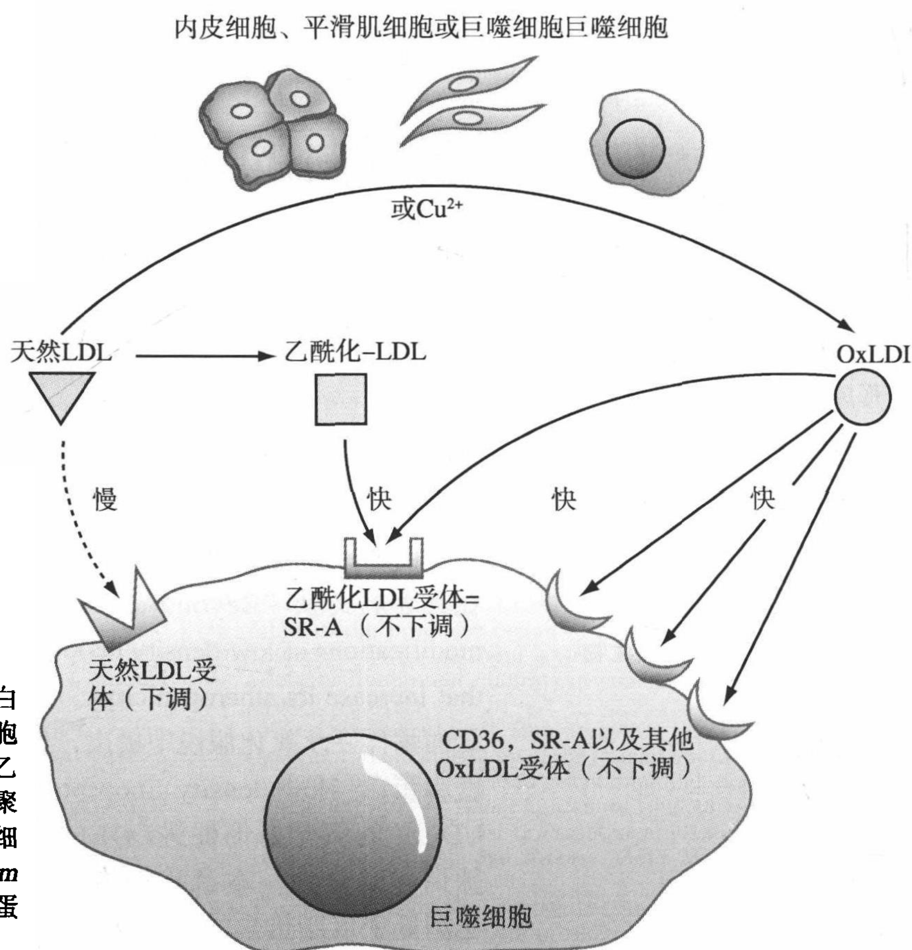


图8-1 巨噬细胞摄取氧化低密度脂蛋白（OxLDL）的机制。天然LDL不能诱导泡沫细胞形成，因为该摄取较慢且LDL受体是下调的。乙酰化LDL或OxLDL能诱导巨噬细胞内的胆固醇聚集并导致泡沫细胞形成，因为该摄取迅速且在细胞内胆固醇增加时清道夫受体不会下调。(*From Ref. 105, with permission.*)。LDLR，低密度脂蛋白受体；SR-A，A型清道夫受体。

对修饰LDL的结合和摄取仅能被未标记的乙酰LDL竞争性抑制60%，这提示还有其他受体存在，这些受体将在后面被称作SR-B和CD36。之后，由Steinbrecher等人进行的研究[10]显示，所有这些细胞诱导的改变可被大量的抗氧化剂如维生素E所阻断，在培养基中加入5%～10%的血清也可实现该阻断。同时，仅将LDL与铜共同孵育催化的非酶性氧化反应也可以重现所有这些改变。因此，LDL的氧化修饰看起来是一个合理的生物学机制，可用来解释泡沫细胞的形成。

尽管本章主要讨论LDL的氧化，但应认识到高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）修饰导致功能不全的HDL形成的意义，以及其他许多可能导致泡沫细胞产生的机制也很重要。这些机制包括但并不仅限于巨噬细胞对聚集LDL的摄取、对细胞外基质捕获的LDL的摄取以及对结合有聚集或修饰的LDL的免疫球蛋白G（immunoglobulin G，IgG）的摄取[11-15]。

低密度脂蛋白氧化的机制

低密度脂蛋白的非酶促氧化

由于其复杂的脂质-蛋白成分，LDL颗粒对氧化损伤相当敏感。每一个LDL颗粒含有大约700个分子的磷脂、600个分子的游离胆固醇、1600个分子的胆固醇酯、185个分子的甘油三酯，以及由4536个氨基酸残基组成的1个分子的载脂蛋白（apolipoprotein，apo）B。LDL在血浆中相当稳定，但一旦纯化后就开始迅速变性。蛋白质和脂质成分均可受到氧化损伤，总体过程十分复杂。

低密度脂蛋白被铜氧化

若将LDL过夜暴露于硫酸铜，就会导致LDL复杂的氧化变性[10]。这种铜离子催化的氧化对磷脂sn-2位点上的多聚不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs）起作用，可导致40%的磷脂酰胆碱和50%～75%的PUFA变性[16, 17]。LDL颗粒的水化密度显著增加，有时甚至同HDL的密度一样。最终，apoB也发生明显改变，部分是直接氧化攻击的结果，部分是脂质片段与蛋白结合所致。来自PUFAs的乙醛片段通过掩蔽赖氨酸残基的ε-氨基形成新抗原表位，清道夫受体很可能部分地通过这种新抗原表位识别OxLDL。人们认为，由铜离子催化的非酶氧化依赖于反应开始时存在的脂质过氧化氢[18]。这些过氧化氢

被铜离子降解形成过氧自由基和烷氧自由基，而这些自由基反过来又能够启动链式反应产生更多的过氧化氢。胆固醇酯的脂肪酸侧链对氧化损伤易感，且胆固醇的多甾环结构也会受到氧化攻击。只要将LDL与铜离子或15-脂氧合酶孵育几个小时就足够使之氧化，而表现新的重要的生物学特性[19,20]。这种形式的LDL被归类于轻度氧化或轻度修饰的LDL（minimally modified，LDL，mmLDL），它依然会被LDL受体所识别，但这种氧化程度的LDL并不是清道夫受体的配体[19,21]。体外实验已经发现OxLDL的许多生物学特性，其在理论上是致动脉粥样硬化的[22]。

低密度脂蛋白被亚铁血红素氧化

二价的正铁离子（$FeCl_2$）也能诱导LDL的氧化，但是其氧化程度较铜离子偏低。然而，亚铁血红素——一种铁离子和原卟啉Ⅸ的结合物——仍然是一种非常强的LDL氧化物质，特别是当被低浓度的过氧化物活化时。亚铁血红素是血红蛋白结合氧的辅基。低密度脂蛋白被血红蛋白（hemoglobin Hb）氧化后导致血中apoB与apoB之间以及Hb与apoB之间形成交联，同时还有大量脂质过氧化物产生[23]。受损的红细胞，尤其是位于血管湍流区域如血管分叉和主动脉弯曲部位的红细胞，不断渗漏出少量血红蛋白。在溶血发生率高的血液透析患者中，这些过程被恶化。据显示，血红蛋白诱导的LDL氧化导致血液透析患者血浆中OxLDL水平明显增加[24-26]。

血浆中，Hb结合于珠蛋白（haptoglobin，Hp）后可防止游离Hb造成氧化损伤[27]。Hp是一种二聚体，已知其存在Hp1和Hp2两种等位基因突变。在防止Hb诱导氧化方面，Hp2突变比Hp1效果差，并且当与糖尿病患者的糖化血红蛋白形成复合物时，Hp2的抗氧化效应进一步减少[28]。很明显，在白色人种中达37% 的Hp2/2基因型，较Hp1/1和Hp2/1人群发生心血管事件的风险增高[29]。糖尿病患者中，Hp2/2基因型患心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）的比值比是Hp1/1基因型的5倍。而Hp2/1基因型与中等程度的CVD风险相关[30-32]。另外，apoE敲除的Hp2/2转基因小鼠与apoE敲除的Hp1/1野生型对照显示，在动脉粥样硬化病变处具有更多的铁离子沉积、更多的脂质过氧化物产物以及更多的巨噬细胞聚集[33]。

即使完整的红细胞也可以产生具有催化活性的亚铁血红素。血红蛋白代谢产生低水平的自由高铁血红素（3价铁离子）聚集在红细胞膜。在正常情况下，血红素结合蛋白和白蛋白从红细胞膜清除高铁血红素。然而，关于高铁血红素清除动力学的体外研究显示，在高脂血症和炎症情况下，LDL和HDL可短暂结合全血中的高铁血红素并被轻度氧化[34]。

酶促和细胞介导的低密度脂蛋白氧化

在体外，多种类型的细胞与LDL孵育均可加速它的氧化修饰。这些细胞包括内皮细胞、平滑肌细胞以及单核/巨噬细胞（例如：在动脉粥样硬化病变处发现的所有细胞类型）。然而，大量其他类型的细胞也能在体外氧化LDL，这些细胞包括中性粒细胞和成纤维细胞。LDL不仅在动脉壁内被氧化，也可在炎症的外周部位被氧化[35]。

对LDL在动脉壁内被氧化的机制，人们已经提出了许多假说。经显示，许多不同的酶系统例如脂氧合酶[36-40]、髓过氧化物酶[41]、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinvcleotide phosphate，NADPH）氧化酶[42]，以及其他过氧化物酶[43]均具有致LDL氧化的潜能。巨噬细胞和（或）其他吞噬细胞表达这些酶，尤其是可利用髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）、诱导型一氧化氮合酶以及NADPH氧化酶产生固有免疫所必需的且具有抑菌作用的活性氧自由基[44]。尽管巨噬细胞可能并不启动LDL氧化，但它们很可能在动脉粥样硬化病变的巨噬细胞富集区域放大氧化反应。

例如，12/15脂氧合酶（lipoxygenase，LO）启动过氧化氢对组织液中LDL的“播种”，随后导致脂质过氧化物形成并引起一些改变，使OxLDL具有促炎作用。若给予高胆固醇血症的家兔特异性15-LO抑制剂处理后，粥样硬化进展减少[45,46]，此外对12/15-LO敲除的转基因小鼠的研究发现其病变形成减少[47,48]。然而，矛盾的是，高表达15-LO家兔的动脉粥样硬化减少[49]。类似地，小鼠模型中关于内皮型一氧化氮合酶和诱导型一氧化氮合酶对动脉粥样硬化进展作用的研究出现了争议[50-52]。其争议重点可能在LDL氧化的机制方面，人类和动物模型存在差异。例如，MPO是一种由中性粒细胞和单核细胞分泌的亚铁血红素酶，可产生包括次氯酸和过氧亚硝基阴离子在内的大量氧化剂，从而引起脂质和蛋白质氧化。目前已在人类动脉粥样硬化病变处发现MPO的存在，更为有意思的是，在人类粥样硬化病变处发现的修饰产物与体外由次氯酸介导产生的脂蛋白成分的衍生物类似[53]。最近有证据显示，在动脉粥样硬化病变中，



MPO与HDL特异性地结合并选择性地作用于靶位点apoA-Ⅰ，MPO在体内产生的氧自由基造成apoA-Ⅰ位点特异的氯化和硝化反应。MPO催化apoA-Ⅰ氧化的一个明显后果是，HDL促细胞内胆固醇外流的能力受到损害，由此产生功能不全的HDL[54, 55]。然而，在骨髓移植试验中，接受敲除了MPO基因的骨髓祖细胞移植的LDL受体（LDL receptor，LDLR）敲除小鼠，与接受野生型祖细胞的LDLR敲除小鼠相比，粥样硬化病变更大。尽管如此，但并无证据显示小鼠病变中存在MPO，同时在人类病变处发现的MPO依赖的氧化产物并未在小鼠病变中发现[56]，这提示MPO可能并不与小鼠病变形成直接相关。

低密度脂蛋白在体内发生氧化的证据

目前许多证据表明，在体内确实发生了脂蛋白氧化，并且该过程十分重要。这些证据已经在其他文献被广泛总结[57, 58]并列于表8-1中。

氧化型低密度脂蛋白致动脉粥样硬化的特性

OxLDL具有比天然LDL更易致动脉粥样硬化的生物学特性，这已得到很好的证明（见表8-2的总结）。以下将详细讨论其中的几种。

单核细胞从循环中募集进入动脉壁

存在于动脉壁的OxLDL是单核细胞[59]、T淋巴细胞[60]而非B淋巴细胞的趋化因子。另外，OxLDL抑制组织巨噬细胞的活动，也许由此而阻断任何使巨噬细胞离开粥样硬化病变的可能性[61]。mmLDL能够通过刺激内皮细胞释放趋化因子白介素8（interleukin-8，IL-8）以及单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemotactic protein-1，MCP-1）[62]，而间接参与单核细胞的募集。近来研究提示，mmLDL和OxLDL的一些生物学效应在很大程度上缘于氧化型磷脂（oxidized phospholipids，OxPLs），这些磷脂的氧化部位在脂肪酸sn-2位点[62,63]。介导OxPL诱导的IL-8释放的内皮细胞受体可能包括toll-like 受体4（toll-like receptor-4，TLR-4）和前列腺素E_2受体EP2（prostaglandin E_2 receptor，EP2）[64,65]。OxPL诱导的单核细胞黏附依赖于蛋白激酶A、蛋白激酶C、丝裂原活化蛋白（mitogen-activated protein，MAP）激酶以及内皮细胞胞浆磷脂酶A_2的活化[63,66]。这种磷脂酶释放花生四烯酸，接着花生四烯酸被12/15-LO氧化，氧化的花生四烯酸产物在启动单核细胞对内皮细胞的黏附中起重要作用[66,67]。

表 8-1	低密度脂蛋白在体内被氧化的证据
从人类和家兔动脉粥样硬化组织中小心提取的LDL，同体外氧化的LDL一样，具有相同的物理学、生物学以及免疫学特性	
循环中少部分LDL颗粒具有许多与氧化早期阶段的LDL一致的化学特性	
对LDL的轻微修饰使自体LDL具有免疫原性	
“氧化特异性”抗原存在于动脉粥样硬化病变中	
在动脉粥样硬化实验动物的血浆中能够发现针对各种OxLDL抗原表位的抗体	
“氧化特异性”抗体可有效结合于动脉粥样硬化病变部位	
应用放射标记的氧化特异性抗体，能够显示血管壁OxLDL的存在	

LDL，低密度脂蛋白；OxLDL，氧化型低密度脂蛋白。

巨噬细胞来源的泡沫细胞形成

巨噬细胞清道夫受体

巨噬细胞表达的清道夫受体可介导OxLDL的结合和摄取，这些受体包括SR-A、CD36、SR-BI、CD68、血凝素样OxLDL受体1（lectin-like OxLDL receptor-1，LOX-1）以及磷脂酰丝氨酸和氧化脂蛋白（phosphatidylserine and oxidized lipoprotein，SR-PSOX）清道夫受体[68-71]（图8-2）。在动物进化演变中，清道夫受体不太可能作为清除OxLDL的一种机制而出现，因为动脉粥样硬化这种疾病常限于人类，而这些清道夫受体在低等哺乳动物甚至果蝇中也存在[72]。这些蛋白由一类模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）组成，这些PRRs能够识别病原相关的分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）而非个体分子。已提出，PRRs具有识别和清除病原及凋亡细胞的生理作用。在OxLDL的表面似乎暴露有化学基团，这些化学基团与PAMPs极为相似并可相应地被PRRs所识别。

与天然LDLR相反，清道夫受体在细胞胆固醇含量增加时不会下调，因此能够介导巨噬细胞内的大量胆固醇聚集。确实，体外实验表明伴有SR-A和CD36功能缺陷的小鼠巨噬细胞OxLDL摄取量减少75%[73]。



表 8-2 氧化型低密度脂蛋白影响动脉粥样硬化形成的潜在机制
OxLDL使巨噬细胞对其摄取增强，导致泡沫细胞形成
OxLDL产物是巨噬细胞和T细胞的趋化因子，并抑制组织巨噬细胞活动
OxLDL产物具有细胞毒性，一部分与氧化甾醇有关，同时OxLDL产物可导致细胞凋亡
OxLDL或产物对平滑肌细胞和巨噬细胞具有有丝分裂作用
OxLDL或产物能够改变血管细胞的基因表达，例如对MCP-1、集落刺激因子、IL-1的诱导和黏附分子的表达
OxLDL或产物能够增加巨噬细胞清道夫受体的表达，因此增强对它自身的摄取
OxLDL能够诱导PPARγ表达并活化PPARγ，由此影响许多基因的功能
OxLDL具有免疫原性，引起自身抗体形成并活化T细胞
LDL氧化使LDL更易聚集，这种聚集可独立地引起对OxLDL摄取的增强。类似地，OxLDL是鞘磷脂酶较好的底物，而鞘磷脂酶也可引起LDL聚集
OxLDL可能通过诱导组织因子和血小板聚集而增强促凝通路
OxLDL产物能够抑制动脉舒张活性
OxLDL参与急性冠脉综合征，可能具有潜在致斑块破裂的作用

(Modified from Ref. 139, with permission.)

IL，白介素；LDL，低密度脂蛋白；MCP，单核细胞趋化蛋白；OxLDL，氧化型LDL；PPAR，过氧化物酶体增殖因子活化受体。

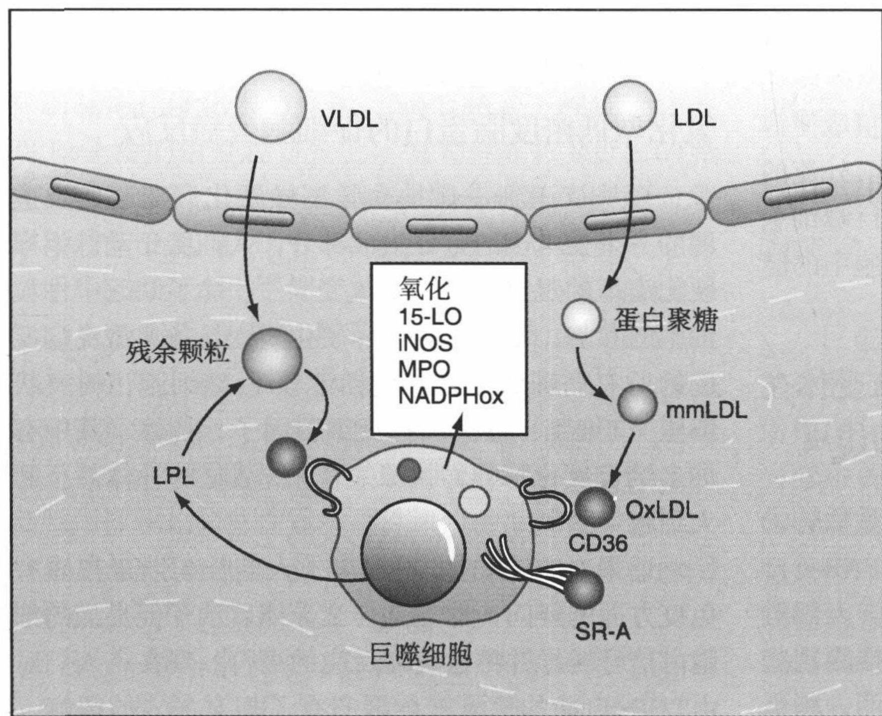


图8-2 导致泡沫细胞形成的机制。低密度脂蛋白（LDL）渗透进入动脉壁，在此黏附于蛋白多糖并被捕获。随后LDL对诸如脂氧合酶（LOs）、髓过氧化物酶（MPO）以及iNOS等酶的氧化作用高度敏感。脂蛋白酯酶（LPL）作用于极低密度脂蛋白（VLDL）颗粒，产生的残余颗粒也被蛋白多糖捕获，并被氧化修饰并且被巨噬细胞摄取。(*From Ref. 71, with permission.*)。LO，脂氧合酶；mmLDL，轻度修饰的LDL；NADPHox，尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶；OxLDL，氧化LDL；SR-A，A型清道夫受体。

将CD36完全缺陷患者的单核/巨噬细胞与正常单核/巨噬细胞进行比较后发现，约50%的OxLDL摄取依靠CD36受体[74]。然而， CD36缺陷与动脉粥样硬化相关性方面尚无人类资料，同时对小鼠模型的研究结论也不一致。基因敲除和骨髓移植实验显示，SR-A和CD36在介导apoE敲除小鼠的OxLDL摄取和促进动脉粥样硬化进展方面具有十分重要的作用[75-77]。相反，近期有一项由其他研究组开展的研究显示，尽管SR-A/apoE和CD36/apoE双敲除小鼠的体内腹膜巨噬细胞的脂质聚集显著减少，但动脉粥样硬化却增加[78]。这种实验结果的差异强调，在巨噬细胞脂质聚集和动脉粥样硬化形成之间存在复杂的机制[79]。

对SR-BI的基因研究表明，SR-BI具有抗动脉粥样硬化的作用[80,81]，人们推测，这可能与其调节HDL



胆固醇逆转运的功能有关。动脉壁内SR-BI的作用在总体上似乎是保护性的，尽管这可能依赖于表达SR-BI的细胞类型以及动脉粥样硬化进展的阶段[80,82]。SR-BI完全缺陷或肝细胞SR-BI缺陷的ApoE敲除小鼠的动脉粥样硬化程度严重，同时还伴有斑块破裂和急性心肌梗死，而这些并发症在其他动脉粥样硬化小鼠模型中非常罕见[80,83]。

目前尚无基因性功能缺失实验对其他清道夫受体在泡沫细胞形成中的相对作用进行研究。尽管对巨噬细胞清道夫受体活性的抑制能够潜在地提供一种抗动脉粥样硬化治疗方法，但却可能使多种蛋白同时成为靶点。因为这些受体也参与微生物的清除，所以对这些受体的抑制可能使个体对特异性感染性病原体的易感性增强。最后，如果清道夫受体在凋亡细胞的清除方面具有重要作用，那么对清道夫受体功能的抑制也可能会产生不良后果。

胆固醇稳态和泡沫细胞形成

巨噬细胞在保持胆固醇稳态方面具有强大的前馈机制，包括向细胞外受体输出胆固醇以及将胆固醇转换为胆固醇酯两个方面。然而，在动脉粥样硬化时，通过清道夫受体介导的对修饰脂蛋白的摄取使得这些通路似乎失效。当胆固醇摄取超出胆固醇外流的能力，胆固醇发生酯化并形成脂滴，这成为巨噬细胞源性泡沫细胞的特征。最近，有人对巨噬细胞中的胆固醇稳态进行了详细的综述[84]。

过氧化物酶体增殖因子活化受体和肝X受体在调节清道夫受体活化和胆固醇稳态中的作用

过氧化物酶体增殖因子活化受体是配体激活转录因子的核受体超家族成员。PPAR亚家族由PPAR-α、PPAR-γ及PPAR-δ（也称作PPAR-β）组成[85]。人们对调节PPAR活化的内源性配体所知甚少，但推测这些受体包含脂肪酸及其代谢产物。近期研究表明，脂蛋白酯酶作用于富含甘油三酯的脂蛋白所产生的脂肪酸可对PPAR-α和PPAR-δ进行调节[86,87]。据研究显示，15-脱氧-Δ-前列腺素J_2和OxLDL中存在的脂氧合酶产物12-HETE和13-HODE是巨噬细胞PPAR-γ的内源性配体[88-91]，也属于OxLDL组成部分的胆固醇酯过氧化氢产物，可能对PPAR-α具有活化作用[92]。已有一系列证据表明，通过影响基因表达，PPAR-γ激动剂既具有致动脉粥样硬化作用也具有抗动脉粥样硬化作用[91,93-95]。PPAR-γ可刺激清道夫受体CD36的表达[95]。PPAR-γ激动剂也抑制诸如干扰素γ（interferon-γ，IFN-γ）以及脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）等炎症介质引起的巨噬细胞活化[94,96,97]。

肝X受体（liver X receptor，LXRs）-α和-β组成核受体的第二个亚家族，是近来新认识到的转录因子，与固醇调节元件结合蛋白（sterol regulatory element binding protein，SREBPs）功能一致，可以调节胆固醇稳态[98]。目前至少已经识别出3种重要的可以影响巨噬细胞胆固醇稳态和泡沫细胞形成的LXR靶基因。首先，LXRs诱导与胆固醇外流相关的ATP结合盒（ATP-binding cassette，ABC）转运子的表达[99]。其次，LXRs诱导apoE的表达，而apoE是ABCA1依赖的胆固醇转运的潜在受者[100]。再次，LXR-α似乎能诱导脂肪酸合成，而脂肪酸是胆固醇酯化反应中乙酰辅酶A：胆固醇酰基转移酶（acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase，ACAT）的优先底物[98]。因此，这些基因可同时减少游离胆固醇水平，并保护巨噬细胞免受其毒性作用。LXRs可被特异性的细胞内氧化固醇活化[98]，但由OxLDL携带的外源性氧化固醇可活化还是抑制LXRs尚存在争议[101-103]。

氧化型低密度脂蛋白的促细胞炎症反应

自从认识到炎症是动脉粥样硬化病变起始及进展的一个根本性的重要组成部分，人们关于动脉粥样硬化病理的观点也发生了改变[104,105]。除了缺乏中性粒细胞的参与，慢性动脉粥样硬化病变具备典型炎症反应的所有病理成分，这包括单核/巨噬细胞、树突状细胞、T细胞、促炎和抗炎细胞因子、抗体（其中有许多结合氧化特异性抗原表位）、活化的补体甚至肥大细胞（图8-3）。

近来对TLRs的发现解决了人们长久以来在固有免疫方面的疑问，即：是什么受体启动了促炎症的细胞内信号转导并维持炎症反应的进行？现在，人们对由TLRs启动的信号转导瀑布有了相对深入的理解，已经认识到对细菌和病毒抗原的识别可活化特异性的TLRs，到目前为止，人们已发现12种TLRs[106]。TLRs是信号受体，同时像清道夫受体一样也具有PRRs功能而识别不同的PAMPs。在许多情况下，有效的促炎反应需要结合受体和信号受体二者相结合。同样地，作为对细菌二酰脂肽的反应，一种由结合受体CD36和信号受体TLR-2、TLR6组成的复合物可进行感知和信号转导[107]。

对MyD88/apoE双敲除小鼠的研究证明了TLRs

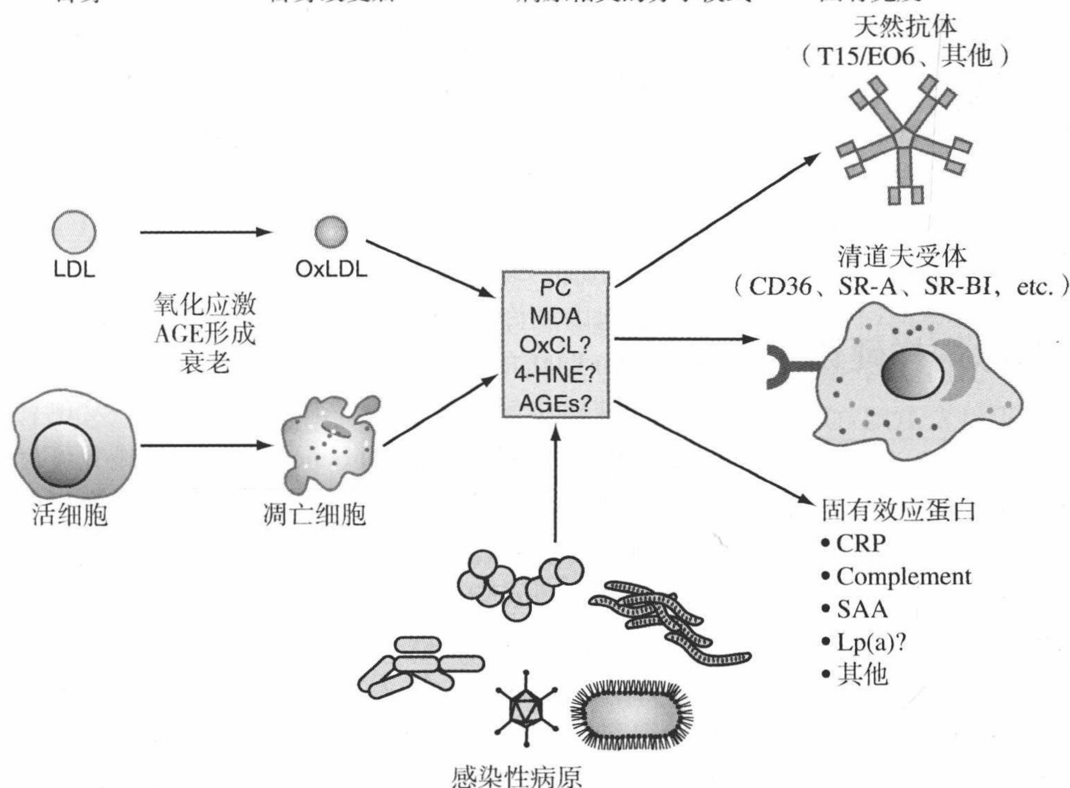


图8-3　氧化特异性抗原表位是一种可被天然抗体和其他固有免疫受体识别的病原相关的分子模式（PAMPs）。生理性和病理性应激时可导致脂蛋白膜以及细胞（自身）膜上产生氧化特异性抗原表位（当自身改变后），随后这种抗原表位被天然抗体、清道夫受体和其他固有效应蛋白所识别。在许多（即使不是所有）情况下，自身抗原的氧化特异性抗原表位和感染性抗原的抗原表位之间存在分子模拟。（*From Ref. 135, with permission.*）AGE，晚期糖基化终末产物；CRP，C反应蛋白；4-HNE，4-羟基壬烯酸；LDL，低密度脂蛋白；LP（a），脂蛋白（a）；MDA，丙二醛；OxCL，氧化的心磷脂；OxLDL，氧化的LDL；PC，磷脂酰胆碱；SAA，血清淀粉样蛋白A；SR，清道夫受体。

在动脉粥样硬化中的作用。MyD88是一种位于许多TLRs下游的信号转导分子，为大多数TLR蛋白的促炎功能所必需。对apoE敲除小鼠进行MyD88靶向敲除导致病变范围缩小、病变中巨噬细胞数量减少以及循环MCP-1水平下降[108,109]。apoE敲除小鼠的TLR-4缺陷也使病变范围缩小[109]。类似地，LDLR敲除的TLR-2缺陷小鼠，其动脉粥样硬化明显减少[110]。与动物实验模型相比，人类流行病学研究的结果不是很确定。与TLR-4功能缺失有关的Asp299Gly多态性，同动脉粥样硬化和急性冠脉事件风险的减少相关[111,112]。然而其他研究在同一种TLR-4基因多态性与颈动脉粥样硬化及卒中之间并未发现关联[113,114]。

据推测，由表达15-脂氧合酶的细胞产生的mmLDL是TLR-4信号转导的激动剂。通过CD14/TLR-4/MD2，mmLDL触发巨噬细胞内的细胞骨架再排列，诱导巨噬细胞进行依赖TLR-4和MyD88的巨噬细胞炎症蛋白-2（macrophage inflammatory protein-2，MIP-2）（存在于小鼠，类似人类的趋化因子IL-8）的分泌[115,116]，同时增强依赖MyD88的单核细胞对内皮细胞的黏附[109]。另外有研究显示，氧化的磷脂酰胆碱可通过TLR-4增加内皮细胞的IL-8表达[64]。然而，还没有证据证明OxLDL可活化TLR-2的信号转导，同时在修饰LDL中，对TLRs具有活化作用的确切化学成分还未明确。

氧化型低密度脂蛋白诱导的细胞凋亡和凋亡细胞清除

巨噬细胞除在存活状态对动脉粥样硬化病变的发生和进展中具有重要作用外，其凋亡也贯穿动脉粥样硬化的各个阶段。最近，体内研究显示，早期病变中的巨噬细胞死亡似乎伴随有对凋亡细胞快速的吞噬性清除，同时巨噬细胞死亡可以减轻巨噬细胞负荷并延缓病变进展[117-119]。然而，在晚期病变中，巨噬细胞死亡导致坏死核心形成，这被认为可促进斑块破裂[119]。进展性动脉粥样硬化病变中，对凋亡巨噬细胞的吞噬不力似乎是巨噬细胞发生凋亡后坏死的原因[119,120]。因此，巨噬细胞存活和死亡之间的平衡贯穿动脉粥样硬化始终，是动脉粥样硬化发生和进展的一项重要决定因素。

在此背景下，OxLDL的聚集可诱导体外培养的巨噬细胞发生凋亡，另有相关证据表明，OxLDL对动脉粥样硬化中巨噬细胞的死亡可能具有重要意义[119,121-124]。有趣的是，与OxLDL不同，mmLDL可通过一种磷酸肌醇-3-激酶（phosphoinositide-3-kinase，PI3K）/AKT机制促进细胞存活，并且人们已在动脉



粥样硬化病变中发现磷酸化（活化）的AKT[125]。然而，尽管mmLDL可减少巨噬细胞凋亡，但由于mmLDL可能通过启动有害的巨噬细胞内细胞骨架重排而引起对凋亡细胞的吞噬减少[115]，故mmLDL仍可能促进坏死核心形成。目前尚不清楚是OxLDL和mmLDL中的什么物质决定了二者在细胞存活方面的相反作用。

氧化型低密度脂蛋白和动脉粥样硬化中的体液免疫反应

病原体被感知后的协同应答反应，须考虑到动脉粥样硬化病变中免疫活化的参与。各种可能的病原包括微生物、病毒抗原以及异常表达的内源性蛋白，包括热休克蛋白以及其他蛋白质的修饰产物，如继发于高血糖的非酶促糖基化产物及晚期糖基化终产物。潜在病原的主要成员是各种形式的mmLDL和严重氧化的OxLDL。LDL被氧化时多种氧化成分的产生不仅可形成具有各种促炎效应的生物活性分子，也导致机体对氧化特异性抗原表位的免疫原性的增强，最终引起复杂的细胞和体液免疫反应[126]。

据研究显示，动脉粥样硬化的动物模型中，多种适应性免疫应答和固有免疫应答可调节病变形成。例如，apoE和LDLR双敲除模型小鼠属于重组激活基因（recombination-activating gene，RAG）缺陷小鼠，其体内缺乏T细胞和B细胞。当给予这种小鼠致动脉粥样硬化饮食后，其胆固醇水平升至极高，但病变程度并无改变。然而，在极早期或极晚期时，这些小鼠血浆胆固醇水平升高的程度并不太明显，此时对同样的小鼠进行检查发现，免疫缺陷可使病变形成减少40%～80%[127]。这些资料提示，当明显的高胆固醇血症造成极高的致动脉粥样硬化压力时，免疫细胞并不为病变形成所必需。然而，当只存在较小的致动脉粥样硬化压力时，这些免疫应答能够调节动脉粥样硬化形成。尽管这些研究表明，适应性免疫具有促动脉粥样硬化的净效应，但仍有一些证据提示适应性免疫的特异性组分也具有保护作用。例如，据研究显示，尽管小鼠体内血浆胆固醇水平极高，但其对OxLDL发生的免疫反应却可使病变程度减轻[128]。

适应性免疫代表免疫系统对新暴露抗原的一种稍延迟但却精准的应答。T细胞和B细胞受体等抗原受体的体细胞突变介导适应性免疫进行，从而产生具有特异性和高亲和力的细胞免疫及体液免疫。相反，具有古老起源而高度保守的PRRs介导固有免疫，提供针对PAMPs的快速而精准性较差的应答。天然抗体被称作基因种系编码的抗体，通常是IgM和IgA亚型，这些抗体产生时不伴有已知的抗原刺激，并且含有进化保守的抗原结合位点，人们认为这些位点可对病原上的PAMPs进行快速识别。

近期研究发现一种常见的PAMP存在于OxLDL、凋亡细胞以及许多常见病原体的细胞壁上。由于具有结合OxLDL的能力，天然IgM的自身抗体EO6已从apoE缺陷小鼠中被克隆出来[129]。随后人们发现氧化型磷脂的卵磷脂（phosphocholine，PC）成分可与之相结合，但天然未氧化型磷脂则不行，尽管氧化型磷脂与天然未氧化型磷脂含有相同的PC基元[130]。因此，氧化型磷脂似乎可以产生极其细微的特异性构象改变，从而导致PC的头基暴露并使EO6对其进行识别[131]。接着，人们又发现加强氧化应激处理的凋亡细胞也可将自身氧化型磷脂的PC成分暴露，并与EO6相结合。但EO6不能与活细胞相结合[132]。另外据显示，EO6能够抑制巨噬细胞尤其是CD36转染细胞对OxLDL和凋亡细胞的结合及摄取[68]。因此，含有PC成分的氧化磷脂是存在于OxLDL和凋亡细胞上的配体，可以介导巨噬细胞清道夫受体对OxLDL和凋亡细胞的结合及摄取；举例来说，PC是一种位于OxLDL和凋亡细胞上的PAMP，可以被PRR CD36所识别。对EO6抗原结合结构域的克隆和测序研究显示，这种抗体与30多年前被研究的一种称为T15的抗体相同[133]。T15是一种抗PC抗体，可以与常见病原体如肺炎链球菌的细胞壁多糖共价结合，这种抗体可以对由肺炎链球菌引起的小鼠致死性感染提供最佳保护。有趣的是，对LDLR敲除小鼠进行肺炎链球菌的免疫接种可增加EO6/T15的滴度，同时最令人吃惊的是可减少动脉粥样硬化进展[134]。因此，在OxLDL和凋亡细胞上暴露的PC同许多病原体的PC之间存在分子模拟；这对于动脉粥样硬化形成是一种重要的调控因素[135]。除了EO6外，大量针对氧化修饰LDL的抗原表位的天然抗体已从人体和非免疫动脉粥样硬化小鼠中克隆得到[136,137]。有意思的是，无OxPL的MDA-LDL所引起的免疫反应可诱导主要分泌IL-5的MDA-LDL-特异性Th2细胞的优先扩增，同时通过对固有B-1细胞的非同源刺激引起T15/EO6抗体的扩增。这些结果表明，在适应性免疫系统和固有免疫系统之间存在紧密的联系，均可对病原刺激进行协同应答。



低密度脂蛋白氧化和动脉粥样硬化形成

动物模型

如果说LDL的氧化促进动脉粥样硬化形成，那么在这方面最具有说服力的证据应该是人们直接证明了对氧化的抑制可使动脉粥样硬化进展受抑，同时这种抑制不依赖于任何影响血浆脂蛋白水平的因素。对各种动物模型的大量研究表明，不同化学成分的抗氧化剂可延缓动脉粥样硬化进展（详细的讨论见参考文献58和139）。例如，对高胆固醇喂养的新西兰白兔以及LDLR敲除的白兔进行的大多数抗氧化剂研究已发现，抗氧化剂具有针对动脉粥样硬化进展的保护作用，这些抗氧化剂包括普罗布考及其类似物、diphenylphenylediamine（DPPD）、卡维地洛以及二丁基羟基甲苯（butylated hydroxytoluene，BHT），但不包括维生素E。事实上，在几个不同的家兔研究中，尽管普罗布考能降低HDL水平，但却使动脉粥样硬化形成减少40%～80%。在鼠模型中实验数据的一致性稍差，这可能是由于鼠类的胆固醇大部分由HDL而非LDL携带，因此可能结果不同。据研究表明，一种普罗布考类似物AGI-1067可明显减少LDLR敲除和apoE敲除小鼠的动脉粥样硬化形成，这种作用也与炎症基因如血管细胞黏附分子-1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1）和MCP-1的表达减少相关[140]。然而，这些化合物抑制动脉粥样硬化的潜在机制还未完全明确。

其他的对12/15-LO和apoE双敲除以及12/15-LO和LDLR双敲除小鼠的研究表明，早期动脉粥样硬化病变形成的程度明显减少[47,141-143]。尿和血浆中花生四烯酸的脂质过氧化物非酶促降解产物F_2-异前列烷的水平以及OxLDL自身抗体的水平均减少，同时二者高度相关，且与斑块负荷也高度相关。尽管12/15-LO可能通过其他机制影响动脉粥样硬化形成，但这些研究提供强有力的证据证明，LO缺陷时减少动脉粥样硬化形成的主要机制是减少脂质过氧化物尤其是OxLDL生成的程度。与之相反，内皮细胞过表达15-LO导致LDLR敲除小鼠的动脉粥样硬化形成增加[48]。然而在高胆固醇喂养的家兔中，巨噬细胞特异性的15-LO过表达却具有动脉粥样硬化保护作用。12/15-LO敲除全面，而15-LO过表达的研究是组织特异性的，其是否可以解释在后两种实验中的差异尚不得而知。可能除了12/15-LO外，还有许多机制造成动脉壁中的LDL被氧化[144]。其他研究已经显示，对氧磷酶和apoE联合双敲除的小鼠，其LDL氧化增强，因为此时检测到对静脉内注射LDL的清除加强、血浆中循环OxLDL和免疫复合物的生成加速以及动脉粥样硬化形成增加[145]。

动脉粥样硬化消退的实验性研究中不断有证据显示，在联合膳食降脂治疗时，经直接免疫印迹以及放射标记的氧化特异性抗体显像检测，研究者发现血管壁中OxLDL含量下降与斑块消退呈强烈相关，同时OxLDL含量下降也可能与斑块稳定相关[146,147]。很明显，血管壁OxLDL的含量与OxLDL自身抗体的滴度强烈相关，而OxLDL自身抗体的滴度也与动脉粥样硬化进展和消退的程度相关[47,147-149]。OxLDL标志物的减少与斑块稳定性的特征性标志物如VCAM-1和MCP-1的减少和eNOS表达增强也有相关性。

流行病学资料和临床实验

抗氧化维生素摄入和心血管疾病风险之间的流行病学关联

许多流行病学研究证实，在饮食摄入抗氧化剂和（或）血清抗氧化剂水平与CVD（详细的综述见参考文献139）之间存在负相关。然而，流行病学研究只能提供假设而不能替代前瞻性干预实验。

评价斑块形态和再狭窄的随机试验

表8-3列举了应用抗氧化剂后对斑块进展/消退进行检测的主要随机安慰剂对照试验（对这些实验的详细描述见参考文献139）。大体上，普罗布考或其类似物AGI-1067以及维生素E和维生素C的联合治疗可较成功地减少斑块进展。

与有关斑块形态的实验结果类似，普罗布考或其类似物似乎可预防动脉再狭窄（表8-4）。

评估心血管事件的随机临床实验

1991年国立心、肺以及血液研究所（National Heart，Lung，and Blood Institute，NHLBI）邀集抗氧化剂实验的主要专家进行研讨，对相关资料进行回顾，并提议将临床实验合法化，这主要是基于大量的流行病学和动物实验的资料，其中绝大多数是应用普罗布考的[150]。NHLBI推荐以安全为前提，首个实验采用天然维生素进行。遗憾地是，任何减少动脉粥样硬化或临床事件的潜在机制均是推断得出而并非经证实得到，因此还需要应用其他药物进行评价。另外，膳食抗氧化剂被认为具有相似的生物

表 8-3 补充抗氧化剂对斑块进展/消退的作用

研究/年份	N	影像学方法	抗氧化剂	疗程	对CVD的作用
PQRST 1994[190]	303	股动脉QCA	普罗布考500mg，每天2次	3年	无效
SECURE 2001[191]	732	B型US 颈动脉IMT	维生素E（N）400IU+	4～6年	无效
HATS 2001[192]	160	冠状动脉QCA	维生素E（N）800IU+ 维生素C 1000mg+ βC 25mg+ 硒100ug	3年	无效
FAST 2002[193]	246	B型US 颈动脉IMT	普罗布考每天500mg 或普伐他汀每天10mg	2年	普罗布考或普伐他汀使IMT减少14% 普罗布考减少心脏事件
移植相关的动脉粥样硬化2002[194]	40	冠状动脉IVUS	维生素E（N）400IU+ 维生素C 500mg	1年	内膜指数与安慰剂相比减少，为0.8% vs8%，P=0.008
VEAPS 2002[195]	332	B型US 颈动脉IMT	维生素E（S）400IU	3年	无效
CART-1 2003[196]	305	冠状动脉IVUS	AGI-1067每天280mg	半年	AGI-1067使相关血管节段动脉粥样硬化消退
ASAP 2003[197]	440	B型超声 颈动脉IMT	维生素E（N）136 IU+ 维生素C 250mg 均为每天2次	6年	−26%，P=0.014
MAVET 2006[198]	409	B型超声 颈动脉IMT	在吸烟者中给予维生素E 500IU	4年	无效

βC，β胡萝卜素；CVD，心血管疾病；IMT，内膜中层厚度；IVUS，血管内超声；QCA，定量冠状动脉造影；US，超声；Vit C，维生素C；VitE（S），合成维生素E；Vit E（N），天然维生素E。内膜指数定义为斑块面积除以血管面积。

表 8-4 补充抗氧化剂对冠状动脉造影证实的冠状动脉再狭窄的作用

研究/年份	N	影像学方法	抗氧化剂	疗程	对CVD的作用
MVP 1997[199] 球囊成形	317	冠状动脉QCA	维生素E（N）700IU+， 维生素C 500mg+ βC 30 000IU 普罗布考500mg 均为每天2次	6个月	再狭窄减少（普罗布考20.7% vs. 安慰剂38.9%，P=0.003；多种维生素40.3%）
PART 1997[200] 球囊成形	101	冠状动脉QCA	普罗布考 每天1000mg	6个月	再狭窄减少（普罗布考23% vs. 无降脂治疗58%，P=0.001
EROCARE2000[201] 经皮腔内斑块旋切术	292	冠状动脉QCA	卡维地洛每天2次，每次25mg	6个月	再狭窄无减少
CART-1 2003[196] 支架	305	冠状动脉QCA IVUS	AGI-1067 每天280mg 或普罗布考 每天2次，每次500mg	6个月	AGI-1067和普罗布考减少再狭窄

βC，β胡萝卜素；CVD，心血管疾病；QCA，定量冠状动脉造影；US，超声；Vit C，维生素C；Vit E（N），天然维生素E。

学特性，彼此可以替代。但后来证实这种观点是错误的。例如，β胡萝卜素可有效捕捉单态氧，但在终止自由基链式反应时效果明显减弱。而另一方面，维生素E能很好地终止链式反应。β胡萝卜素不能有效避免LDL在体外被氧化[151]，但维生素E在此方面具有中等效力[152]。然而，这种血浆LDL氧化减少的程度低于在氧化起始时超氧阴离子自由基的活化速率[153]。人们推测，抑制血管壁中的氧化作用比抑制血浆中的氧化作用更为重要，已知血浆中富含抗氧化物质。另外，由于尚未明确LDL在体内何处以及怎样被氧化，因此也不可能对这些不同的抗氧化剂进行有意义的比较。几种营养性抗氧化剂在药代动力学方面也存在巨大的差异。例如，维生素C为水溶性，而维生素E为脂溶性并且在脂蛋白中进行转运。表8-5列举以临床事件为终点的主要抗氧化剂实验。大体上可总结为，除了剑桥心脏抗氧化研究（Cambridge Heart Antioxidant Study，CHAOS）和终末期肾病患者的心血管病抗氧化二级预防（Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular Disease in End-Stage Renal Disease，SPACE）实验外，其他实验均未显示出抗氧化维生素的益处。将这些实验作为一个整体可得出结论，对于患有明确的、严重进展的CVD患者，每天800IU的维生素E治疗5年，在预防心血管事件方面并不具有任何可见收益。最新的随机临床实验是抗炎强化治疗终止事件（Aggressive Reduction of Inflammation Stops Events，ARISE）实验，旨在验证一个假设，即succinobucol（AGI-1067）可延迟CVD患者距离第一次发生心血管死亡、心搏骤停后心肺复苏、非致死性MI、非致死性卒中以及心绞痛住院或冠状动脉血运重建的时间[153]。研究显示，与安慰剂比较，succinobucol并未在一级终点上表现出优势。然而，该药却使心血管死亡、心搏骤停、MI以及卒中这些二级终点上显著减少约19%，同时新发糖尿病也明显减少。这种药物是否会在今后的临床研究中被评价还有待讨论，如果可行，这些研究将采用更好的设计以评价该药物是否可使特殊的亚组患者获益。

为什么应用维生素E的临床终点实验结果大部分为阴性

小鼠、家兔或灵长类动物的动脉粥样硬化病理与人类的不太可能有本质上的差别。阴性结果的原因已被详细讨论，现总结如下[58,154]：

1. 尽管在氧化机制方面（如12/15LO，MPO）不断有新的证据产生，但氧化的潜在机制和定位尚未很好地被明确。
2. 不可能将具有最高风险的患者入组并对其采用定量方法进行氧化应激的检测。这就限制了治疗效力，因为许多患者不可能获益。这就好像是应用他汀治疗的患者，其基线LDL胆固醇水平不详，从而无法检测药物的有效性。
3. 进行临床评价的抗氧化剂主要是天然维生素，其抗氧化作用相对较弱，同时还可能具有促氧化作用。体内氧化的速度普遍快于抗氧化剂预防氧化

表 8-5 补充抗氧化剂对心血管事件终点的作用

研究/年份	N	预防终点	抗氧化剂	疗程	对CVD的作用
ATBC 1994[202]	29133	主要	维生素E（S）50mg+，βC 20mg	5～8年	无效
CHAOS 1996[203]	2002	次要	维生素E（N）400/800IU	510天	–47%（P=0.005）
GISSI 1999[204]	11 324	次要	维生素E（S）300mg	3.5年	无效
HOPE 2000[205]	9541	次要	维生素E（N）400IU	4～6年	无效
SPACE 2000[206]	196	次要	维生素E（N）400IU	519天	–46%（P=0.014）
PPP 2001[207]	4495	主要	维生素E（S）300mg	3.6年	无效
HPS 2002[208]	20 536	次要	维生素E（N）400IU+ 250mg 维生素C+ 20mg βC	5年	无效
ARISE 2007[153a]	6144	次要	Succinobucol（AGI-1067）	5年	对主要终点无效但次要终点（心血管死亡、心搏骤停、MI和卒中）减少19%

βC，β胡萝卜素；MI，心肌梗死；Vit E（N），天然维生素E；VitE（S），合成维生素E。

作用的速度。

4. 在人体，每单位体重的活性氧自由基的生成速度明显低于小型哺乳动物。因而，人体内氧化在动脉粥样硬化形成中的作用可能较小，因此还需要更长的时间来明确抗氧化剂治疗的效果。
5. 在抗氧化剂的药代动力学方面以及在对这些化合物体内作用的独立测定方面，还缺乏相关资料。
6. 治疗可能需要开始更早、持续更久。大多数动物模型的研究评价的是早期病变。而氧化作用在晚期进展性病变中的作用可能较弱。
7. 可减少CVD事件的他汀等药物的疗效提示，有效减少氧化底物是降低CVD风险的一项重要途径。然而，他汀仅能使风险减少20%～30%；因此，尚需要其他治疗手段来进一步改善临床预后。

氧化低密度脂蛋白血浆生物标志物

识别不同氧化特异性抗原表位的单克隆抗体的产生使检测血浆中循环OxLDL方法的敏感性及特异性均得到发展。之前的检验方法受限于体外测定的非特异性，如硫代巴比妥酸反应物（thiobarbiturate reactive substances，TBARS）和MDA检测，因为这些也能由细胞膜、血小板及DNA产生，因此在体外对LDL的易感性测定不能很好地反映其在体内的氧化，精确性差，并且不能推广至大规模的研究中[155]。

结合氧化特异性抗原表位的单克隆抗体的出现也使检测循环OxLDL方法的敏感性及特异性得到发展[156-158]。图8-4显示的是三种成熟的OxLDL检测方法，这三种方法被大多数已发表的临床资料所采用。因此，在这些方法中有的是不同的抗体检测不同的抗原表位，有的是其构建模式和测量单位不同，这些方法不具有可比性（这些检测方法详见参考文献159）。表8-6列出了这些方法的特点。所有这些检测方法均有优点和缺点，需要对这些方法进行比较以评价是否某一种更适合临床应用。目前这些方法均未批准在临床常规应用。

循环氧化型低密度脂蛋白是临床前心血管疾病的标志物

体外和体内研究显示，OxLDL促进内皮细胞毒性和血管收缩。循环OxLDL水平与内皮功能受损相关，同时循环OxLDL的减少与应用血浆置换或他汀类的降脂治疗所获得的临床改善相关（综述见参考文献62）。近来发现，由抗体DLH3测定的血浆OxLDL水平是人体冠状动脉大血管和微血管对缓激肽反应的独立决定因素[160]。在这一点上，筛查高危个体的OxLDL值更具争议性，因为一些研究[161,162]显示该值与增加的颈动脉内膜中层厚度（carotid intima-media thickness，IMT）相关，然而其他研究[163,164]并无此发现。因为IMT与高血压强烈相关，同时最多仅代表非常小的动脉粥样硬化负荷，因此对于未发现OxLDL与IMT存在更强的关联并不应感到惊讶。

循环中氧化型低密度脂蛋白和冠状动脉疾病

目前几项研究显示，OxLDL和稳定的冠状动

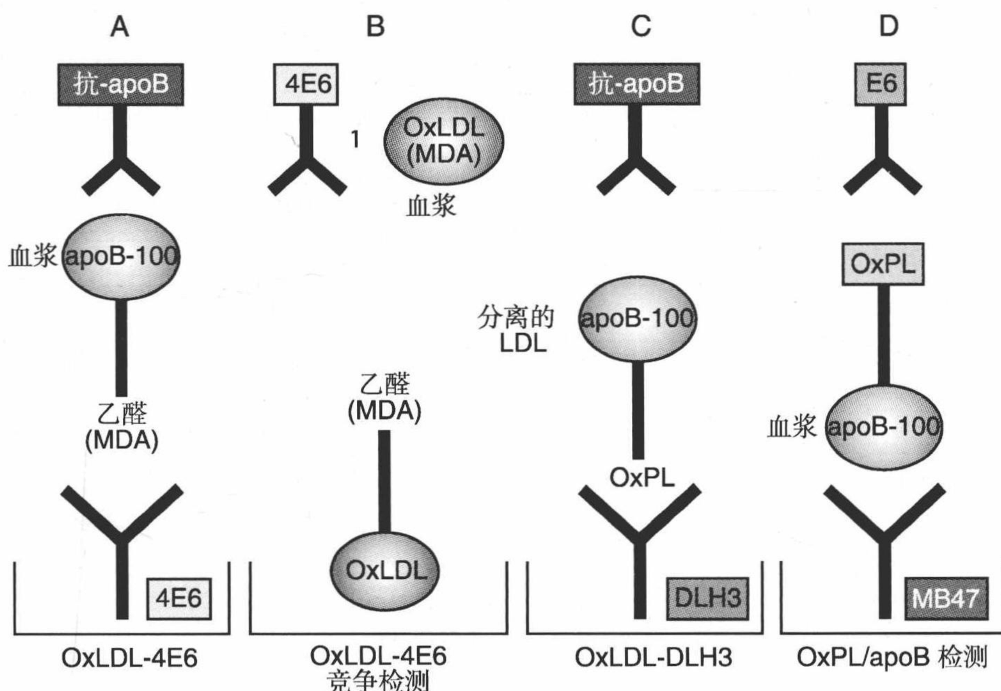


图8-4 血浆氧化低密度脂蛋白（OxLDL）检测图解。A．标准OxLDL-4E6检测；B．OxLDL-4E6竞争法检测；C．OxLDL-DLH3检测；D．OxPL/apoB检测。（*From Ref. 159, with permission.*）apo，载脂蛋白；MDA，丙二醛。（*From Ref. 159, with permission.*）



表 8-6 三种成熟的氧化低密度脂蛋白检测方法的特点

	OxLDL-4E6	OxLDL-DLH3	OxPL/apoB
出现年代	1995	1995	1996
单克隆抗体	4E6	DLH3/FOH1a	EO6
抗原表位	apoB上的乙醛-赖氨酸	OxPL	PC-OxPL
材料来源	血浆	分离的LDL	血浆
检测方法	450nm处的吸光值	450nm处的吸光值	化学发光法
单位	U/L	ng/μg LDL蛋白质	RLU
标准化参照	无	无	无
校准	标准OxLDL	标准OxLDL	RLU
变异系数	4.0%～8.3%	4.7%～7.7%	6%～10%
冻存标本的稳定性	6个月	无	>5年
高通量	是	否	是
实验研究的经济适用性	有（Mercodia）	有（Kyowa medex MX kit）	无
与LDL胆固醇相关	是	否	否
与LP（a）相关	?	是	是

LDL，低密度脂蛋白；OxLDL，氧化LDL；PC-OxPL，含有氧化磷脂的磷酸胆碱；RLU，相对发光单位。(Modified from Ref. 139, with permission.)

脉疾病（coronary artery disease，CAD）之间存在强烈相关性[165-168]。例如，由抗体EO6测定的OxPL/apoB水平与冠状动脉造影证实CAD和严重程度均强烈相关[169]。有趣的是，在此研究中，脂蛋白（a）［lipoprotein（a），LP（a）］与CAD间具有明显相似的关联，同时与OxPL/apoB强烈相关（R=0.83，*P*<0.001）。在迄今为止，开展的所有研究中均证实了这种关联，其相关系数大体一致，R=0.8～0.9[169-173]。其他研究发现，与其他含有apoB的非LP（a）颗粒比较，OxPL会优先聚集在LP（a）颗粒上[171,174]。这就引出一个假设，即LP（a）可有效结合并转运OxPL，LP（a）在动脉粥样硬化中的作用可同时由它与促炎OxPL之间的这种联系所介导。

氧化型低密度脂蛋白与急性冠脉综合征、经皮冠脉介入治疗以及易损斑块的关系

OxLDL与急性冠脉综合征（acute coronary syndromes，ACSs）的关系使人们强烈怀疑OxLDL可能完全参与到斑块的失稳定过程中[170,175-178]。若将从不稳定心绞痛患者中获得的单核细胞暴露于OxLDL水平升高的患者血浆中将诱导核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）显著增加[179]。此外，人们已注意到在循环中血浆OxLDL水平和由冠脉内斑块旋切术得到的组织标本，并由免疫组化检测的冠脉斑块中的OxLDL含量之间存在关联。另外，与稳定的颈动脉斑块相比，“易损”的颈动脉斑块富含巨噬细胞和OxLDL（在病变中的水平比血浆中大约高100倍）[180]。已经发现，颈动脉内膜切除术前给予普伐他汀治疗将显著减少颈动脉斑块内的OxLDL含量[181]。另外，经皮冠状动脉介入治疗后即刻，OxPL急性显著增加，这提示医源性破裂的动脉粥样硬化斑块释放OxPL[171]。然而，循环中OxLDL水平似乎并不能预测再狭窄[182-184]。

氧化型低密度脂蛋白与心血管疾病进展和新发心血管事件

近来，一项立足于社区的前瞻性队列研究Bruneck研究显示，基线OxPL/apoB水平的升高可预测5年内颈动脉和股动脉粥样硬化的出现、程度以及中间期进展情况，该研究入选人群为40～79岁的男性和女性[173]。另外，在10年的随访期间，82人罹患CVD。除此外，在包括传统危险因素如超敏C反应

蛋白（high sensitivity C-reactive protein，hsCRP）和脂蛋白相关磷脂酶A_2（lipoprotein-associated phospholipase A_2，Lp-PLA_2）活性的多因素分析中，OxPL/apoB水平位于最高三分位区间的受试者，其心血管事件风险明显高于位于最低三分位区间者［风险比2.4（95%可信区间1.3～4.3），*P*=0.004］。OxPL/apoB和CVD风险间的关联强度随着Lp-PLA2活性增加而被放大（交互作用 *P*=0.018）。此外，除了Framingham风险评分中的危险因素外，OxPL/apoB水平也可预测未来心血管事件（图8-5）[185]。

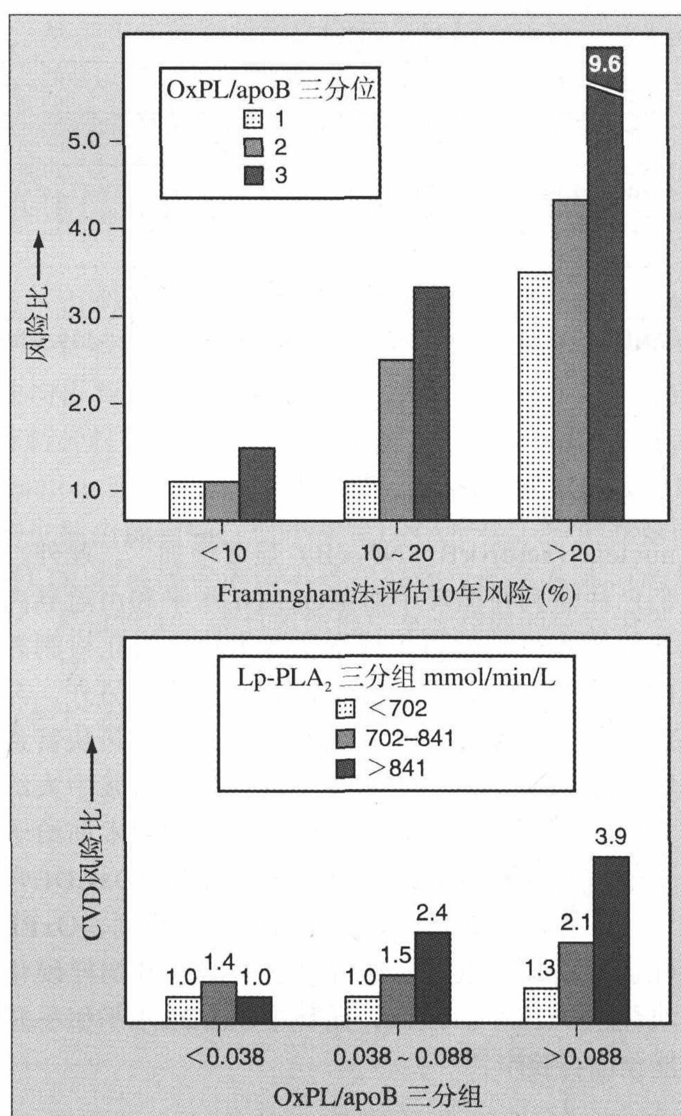


图8-5 上图，Bruneck研究中经Framingham风险评分分组后，每组中OxPL/apoB三分位组（<0.0379，0.0379～0.0878，>0.0878）和心血管疾病（CVD）风险之间的关系。经Framingham风险评分计算后分为低危组（10年发生事件的风险<10%），中危组（10%～20%），高危组（>20%）。下图，根据脂蛋白相关磷脂酶A2（LpPLA2）活性分组后，每组中OxPL/apoB三分位组和CVD风险之间的关系（交互作用*P*=0.018）。（*From Ref. 185, with permission.*）Apo，载脂蛋白；HR，风险比；OxPL，氧化磷脂。

另外，近来关于OxLDL检测的一小部分研究显示，循环OxLDL可预测继发的心血管事件，比值比为2～3[186-188]。对此还需开展更多大规模、不同人群的研究，并纳入传统的及新发现的危险因素。将来，需要在相同的资料中对不同的氧化生物标记物的作用进行评价，以了解它们是否可提供额外的或相似的信息，同时对如何将其应用于临床进行评估[189]。

小结

有关氧化LDL领域的研究正进入第四个10年。最初的研究聚焦于LDL怎样进入单核/巨噬细胞以及氧化反应怎样在体外发生；哪些活性氧簇、酶、细胞以及微结构域介导氧化；以及天然抗氧化维生素如何减少氧化。随后，该领域过渡至对巨噬细胞清道夫受体的研究以及对抗氧化维生素在动物模型动脉粥样硬化中作用的评价。基因敲除的小鼠模型对充分理解清道夫受体和氧化酶的作用提供了有力的科学根据。与此同时，在临床数据库健全之前，人们通过大规模的人群研究对抗氧化维生素进行了检测，研究发现，除了对特殊的高危组人群如肾衰患者外，抗氧化维生素并不能提供临床保护作用。在这些研究进行的同时，人们达成了一个新的强烈共识，即慢性炎症贯穿动脉粥样硬化起始和进展全过程中，是动脉粥样硬化的一个主要机制。氧化和炎症在动脉粥样硬化形成的病理中开始被紧密地联系在一起[104,105]。

目前的新观念不但倡导“beyond cholesterol”，同时也建议不能仅采用单一手段来减少心血管风险。人们开始相信，免疫系统十分重要，它参与了氧化物质存在时的修饰反应，同时氧化免疫正逐渐成为一个重要的领域以揭示氧化在人类疾病中的作用。另外，目前发现，氧化生物标志物同CAD进展和预测未来事件之间存在强烈关联，这提示它们可以成为替代指标，同时可能对未来研究的诊断性评价提供补充信息。

此外，包含氧化物质的免疫调节可能会在未来10年动脉粥样硬化治疗中成为主要理论。因此，对该领域的研究有可能又回到原地，只是多了更多的证据证明氧化与动脉粥样硬化密不可分。目前人们在对固有免疫和适应性免疫的作用以及定量测定氧化物质来合理检验新理论的能力方面有更多的认识，但仅仅针对



这种复杂疾病的一个方面并不可能有效地通观全局，尤其是在对上游靶点如炎症和氧化的底物的认识上。目前人们在动脉粥样硬化病理方面正在寻找新的视点并试图发展新的理论，对高胆固醇血症、炎症和氧化之间的基本相互作用进行更好的理解将愈发重要。

（张方芳　译）

参考文献

1. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al: Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med* 1989;320:915–924.
2. Steinberg D: Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res* 2006;47:1339–1351.
3. Goldstein JL, Kita T, Brown MS: Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1983;309:288–296.
4. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
5. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, et al: Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low-density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:333–337.
6. Kodama T, Freeman M, Rohrer L, et al: Type I macrophage scavenger receptor contains alpha-helical and collagen-like coiled coils. *Nature* 1990;343:531–535.
7. Fogelman AM, Shechter I, Seager J, et al: Malondialdehyde alteration of low-density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:2214–2218.
8. Mahley RW, Innerarity TL, Weisgraber KB, et al: Altered metabolism (*in vivo* and *in vitro*) of plasma lipoproteins after selective chemical modification of lysine residues of the apoproteins. *J Clin Invest* 1979;64:743–750.
9. Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D: Enhanced macrophage degradation of low-density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:6499–6503.
10. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, et al: Modification of low-density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low-density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3883–3887.
11. Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, et al: Enhanced macrophage uptake of low-density lipoprotein after self-aggregation. *Arteriosclerosis* 1988;8:348–358.
12. Camejo G: The interaction of lipids and lipoproteins with the intercellular matrix of arterial tissue: its possible role in atherogenesis. *Adv Lipid Res* 1982;19:1–53.
13. Kaplan M, Aviram M: Retention of oxidized LDL by extracellular matrix proteoglycans leads to its uptake by macrophages: an alternative approach to study lipoproteins cellular uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:386–393.
14. Khoo JC, Miller E, Pio F, et al: Monoclonal antibodies against LDL further enhance macrophage uptake of LDL aggregates. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1258–1266.
15. Lopes-Virella MF, Griffith RL, Shunk KA, et al: Enhanced uptake and impaired intracellular metabolism of low-density lipoprotein complexed with anti-low-density lipoprotein antibodies. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1356–1367.
16. Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O, et al: Autoxidation of human low-density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes. *J Lipid Res* 1987;28:495–509.
17. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, et al: Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest* 1993;91:668–676.
18. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, et al: The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992;13:341–390.
19. Berliner JA, Territo MC, Sevanian A, et al: Minimally modified low-density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J Clin Invest* 1990;85:1260–1266.
20. Sigari F, Lee C, Hörkkö S, et al: Fibroblasts that overexpress 15-lipoxygenase generate bioactive and minimally modified low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 (in press);17:3639–3645.
21. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al: The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831–842.
22. Berliner JA, Subbanagounder G, Leitinger N, et al: Evidence for a role of phospholipid oxidation products in atherogenesis. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:142–147.
23. Ziouzenkova O, Asatryan L, Akmal M, et al: Oxidative cross-linking of ApoB100 and hemoglobin results in low-density lipoprotein modification in blood. Relevance to atherogenesis caused by hemodialysis. *J Biol Chem* 1999;274:18916–18924.
24. Ziouzenkova O, Asatryan L, Sevanian A: Oxidative stress resulting from hemolysis and formation of catalytically active hemoglobin: protective strategies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:125–132.
25. Ziouzenkova O, Asatryan L, Tetta, C et al: Oxidative stress during ex vivo hemodialysis of blood is decreased by a novel hemolipodialysis procedure utilizing antioxidants. *Free Radic Biol Med* 2002;33:248–258.
26. Sevanian A, Asatryan L: LDL modification during hemodialysis. Markers for oxidative stress. *Contrib Nephrol* 2002; 386–395.
27. Miller YI, Altamentova SM, Shaklai N: Oxidation of low-density lipoprotein by hemoglobin stems from a heme-initiated globin radical: antioxidant role of haptoglobin 248. *Biochemistry* 1997;36:12189–12198.
28. Asleh R, Marsh S, Shilkrut M, et al: Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease. *Circ Res* 2003;92:1193–1200.
29. Asleh R, Guetta J, Kalet-Litman S, et al: Haptoglobin genotype- and diabetes-dependent differences in iron-mediated oxidative stress *in vitro* and *in vivo*. *Circ Res* 2005;96:435–441.
30. Burbea Z, Nakhoul F, Zoabi R, et al: Haptoglobin phenotype as a predictive factor of mortality in diabetic haemodialysis patients. *Ann Clin Biochem* 2004;41:469–473.
31. Levy AP, Hochberg I, Jablonski K, et al: Haptoglobin phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1984–1990.
32. Roguin A, Koch W, Kastrati A, et al: Haptoglobin genotype is predictive of major adverse cardiac events in the 1-year period after percutaneous transluminal coronary angioplasty in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2628–2631.
33. Levy AP, Levy JE, Kalet-Litman S, et al: Haptoglobin genotype is a determinant of iron, lipid peroxidation, and macrophage accumulation in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:134–140.
34. Miller YI, Shaklai N: Kinetics of hemin distribution in plasma reveals its role in lipoprotein oxidation 246. *Biochim Biophys Acta* 1999;1454:153–164.
35. Liao F, Andalibi A, Qiao JH, et al: Genetic evidence for a common pathway mediating oxidative stress, inflammatory gene induction, and aortic fatty streak formation in mice. *J Clin Invest* 1994;94:877–884.
36. Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D: Enzymatic modification of low-density lipoprotein by purified lipoxygenase plus phospholipase A2 mimics cell-mediated oxidative modification. *J Lipid Res* 1988;29:745–753.
37. Benz DJ, Mol M, Ezaki M, et al: Enhanced levels of lipoperoxides in low-density lipoprotein incubated with murine fibroblast expressing high levels of human 15-lipoxygenase. *J Biol Chem* 1995;270:5191–5197.
38. Parthasarathy S, Wieland E, Steinberg D: A role for endothelial cell lipoxygenase in the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1046–1050.
39. Cathcart MK, McNally AK, Chisolm GM: Lipoxygenase-mediated transformation of human low-density lipoprotein to an oxidized and cytotoxic complex. *J Lipid Res* 1991;32: 63–70.



40. Rankin SM, Parthasarathy S, Steinberg D: Evidence for a dominant role of lipoxygenase(s) in the oxidation of LDL by mouse peritoneal macrophages. *J Lipid Res* 1991;32:449–456.
41. Savenkova ML, Mueller DM, Heinecke JW: Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase is a physiological catalyst for the initiation of lipid peroxidation in low-density lipoprotein. *J Biol Chem* 1994;269:20394–20400.
42. McNally AK, Chisolm GM III, Morel DW, et al: Activated human monocytes oxidize low-density lipoprotein by a lipoxygenase-dependent pathway. *J Immunol* 1990;145:254–259.
43. Wieland E, Parthasarathy S, Steinberg D: Peroxidase-dependent metal-independent oxidation of low-density lipoprotein *in vitro*: a model for *in vivo* oxidation? *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5929–5933.
44. Babior BM: Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000;109:33–44.
45. Sendobry SM, Cornicelli JA, Welch K, et al: Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties. *Br J Pharmacol* 1997;120:1199–1206.
46. Bocan TM, Rosebury WS, Mueller SB, et al: A specific 15-lipoxygenase inhibitor limits the progression and monocyte-macrophage enrichment of hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in the rabbit. *Atherosclerosis* 1998;136:203–216.
47. Cyrus T, Witztum JL, Rader DJ, et al: Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest* 1999;103:1597–1604.
48. Harats D, Shaish A, George J, et al: Overexpression of 15-lipoxygenase in vascular endothelium accelerates early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2100–2105.
49. Shen J, Herderick E, Cornhill JF, et al: Macrophage-mediated 15-lipoxygenase expression protects against atherosclerosis development. *J Clin Invest* 1996;98:2201–2208.
50. Detmers PA, Hernandez M, Mudgett J, et al: Deficiency in inducible nitric oxide synthase results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Immunol* 2000;165:3430–3435.
51. Ihrig M, Dangler CA, Fox JG: Mice lacking inducible nitric oxide synthase develop spontaneous hypercholesterolaemia and aortic atheromas. *Atherosclerosis* 2001;156:103–107.
52. Shi W, Wang X, Shih DM, et al: Paradoxical reduction of fatty streak formation in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002;105:2078–2082.
53. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, et al: Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1994;94:437–444.
54. Nicholls SJ, Zheng L, Hazen SL: Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:212–219.
55. Shao B, Oda MN, Bergt C, et al: myeloperoxidase impairs ABCA1-dependent cholesterol efflux through methionine oxidation and site-specific tyrosine chlorination of apolipoprotein A-I. *J Biol Chem* 2006;281:9001–9004.
56. Brennan ML, Anderson MM, Shih DM, et al: Increased atherosclerosis in myeloperoxidase-deficient mice. *J Clin Invest* 2001;107:419–430.
57. Tsimikas S, Witztum JL: The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis. In Keaney JF (ed): Oxidative Stress and Vascular Disease. Boston, Kluwer Academic Publishers, 2000, pp 49–74.
58. Witztum JL, Steinberg D: The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:93–102.
59. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, et al: Oxidatively modified low-density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2995–2998.
60. McMurray HF, Parthasarathy S, Steinberg D: Oxidatively modified low-density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes. *J Clin Invest* 1993;92:1004–1008.
61. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D: Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:5949–5953.
62. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, et al: Thematic review series: The pathogenesis of atherosclerosis: The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004;45:993–1007.
63. Leitinger N: Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:421–430.
64. Walton KA, Hsieh X, Gharavi N, et al: Receptors involved in the oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-*sn*-glycero-3-phosphorylcholine-mediated synthesis of interleukin-8: a role for toll-like receptor 4 and a glycosylphosphatidylinositol-anchored protein. *J Biol Chem* 2003;278:29661–29666.
65. Li R, Mouillesseaux KP, Montoya D, et al: Identification of prostaglandin E_2 receptor subtype 2 as a receptor activated by OxPAPC. *Circ Res* 2006;98:642–650.
66. Huber J, Furnkranz A, Bochkov VN, et al: Specific monocyte adhesion to endothelial cells induced by oxidized phospholipids involves activation of cPLA2 and lipoxygenase. *J Lipid Res* 2006;47:1054–1062.
67. Bolick DT, Srinivasan S, Whetzel A, et al: 12/15 Lipoxygenase mediates monocyte adhesion to aortic endothelium in apolipoprotein E-deficient mice through activation of RhoA and NF-κB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1260–1266.
68. Boullier A, Gillotte KL, Hörkkö S, et al: The binding of oxidized low-density lipoprotein to mouse CD36 is mediated in part by oxidized phospholipids that are associated with both the lipid and protein moieties of the lipoprotein. *J Biol Chem* 2000;275:9163–9169.
69. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL: CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest* 2001;108:785–791.
70. Linton MF, Fazio S: Class A scavenger receptors, macrophages, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:489–495.
71. Li AC, Glass CK: The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Med* 2002;8:1235–1242.
72. Krieger M, Herz J: Structures and functions of multiligand lipoprotein receptors: macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP). *Annu Rev Biochem* 1994;63:601–637.
73. Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al: Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low-density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J Biol Chem* 2002;277:49982–49988.
74. Nozaki S, Kashiwagi H, Yamashita S, et al: Reduced uptake of oxidized low-density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects. *J Clin Invest* 1995;96:1859–1865.
75. Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al: Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest* 2000;105:1049–1056.
76. Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al: A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997;386:292–296.
77. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, et al: Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 1998;78:423–434.
78. Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al: Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *J Clin Invest* 2005;115:2192–2201.
79. Witztum JL: You are right too! *J Clin Invest* 2005;115:2072–2075.
80. Braun A, Trigatti BL, Post MJ, et al: Loss of SR-BI expression leads to the early onset of occlusive atherosclerotic coronary artery disease, spontaneous myocardial infarctions, severe cardiac dysfunction, and premature death in apolipoprotein E-deficient mice. *Circ Res* 2002;90:270–276.
81. Huszar D, Varban ML, Rinninger F, et al: Increased LDL cholesterol and atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice with attenuated expression of scavenger receptor B1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1068–1073.
82. Van Eck M, Bos IS, Hildebrand RB, et al: Dual role for scavenger receptor class B, type I on bone marrow-derived cells in atherosclerotic lesion development. *Am J Pathol*2004;165:785–794.
83. Huby T, Doucet C, Dachet C, et al: Knockdown expression and hepatic deficiency reveal an atheroprotective role for SR-BI in liver and peripheral tissues. *J Clin Invest* 2006;116:2767–2776.
84. Pennings M, Meurs I, Ye D, et al: Regulation of cholesterol homeostasis in macrophages and consequences for atherosclerotic lesion development. *FEBS Lett* 2006;580:5588–5596.

85. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, et al: The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000;43: 527–550.
86. Chawla A, Lee CH, Barak Y, et al: PPAR delta is a very low-density lipoprotein sensor in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1268–1273.
87. Ziouzenkova O, Perrey S, Asatryan L, et al: Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: Evidence for an antiinflammatory role for lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2730–2735.
88. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, et al: 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995;83:803–812.
89. Kliewer SA, Lenhard JM, Willson TM, et al: A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 1995;83: 813–819.
90. Huang JT, Welch JS, Ricote M, et al: Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature* 1999;400:378–382.
91. Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, et al: Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell* 1998;93:229–240.
92. Jedidi I, Couturier M, Therond P, et al: Cholesteryl ester hydroperoxides increase macrophage CD36 gene expression via PPAR[alpha]. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351: 733–738.
93. Ricote M, Huang J, Fajas L, et al: Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low-density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7614–7619.
94. Ricote M, Li AC, Willson TM, et al: The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 1998;391:79–82.
95. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, et al: PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93:241–252.
96. Jiang C, Ting AT, Seed B: PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 1998;391:82–86.
97. Marx N, Schonbeck U, Lazar MA, et al: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit gene expression and migration in human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998;83:1097–1103.
98. Repa JJ, Liang G, Ou J, et al: Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *Genes Dev* 2000;14: 2819–2830.
99. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, et al: Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science* 2001;294: 1866–1870.
100. Laffitte BA, Repa JJ, Joseph SB, et al: LXRs control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:507–512.
101. Zhu Y, Liao H, Xie X, et al: Oxidized LDL downregulates ATP-binding cassette transporter-1 in human vascular endothelial cells via inhibiting liver X receptor (LXR). *Cardiovasc Res* 2005;68:425–432.
102. Kim OS, Lee CS, Joe EH, et al: Oxidized low-density lipoprotein suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglia: Oxidative stress acts through control of inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342:9–18.
103. Chawla A, Boisvert WA, Lee CH, et al: A PPAR[gamma]-LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. *Mol Cell* 2001;7:161–171.
104. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420: 868–874.
105. Steinberg D: Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002;8:1211–1217.
106. Kawai T, Akira S: TLR signaling. *Cell Death Differ* 2006;13: 816–825.
107. Hoebe K, Georgel P, Rutschmann S, et al: CD36 is a sensor of diacylglycerides. *Nature* 2005;433:523–527.
108. Bjorkbacka H, Kunjathoor VV, Moore KJ, et al: Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med* 2004;10:416–421.
109. Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, et al: Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004;101:10679–10684.
110. Mullick AE, Tobias PS, Curtiss LK: Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *J Clin Invest* 2005;115: 3149–3156.
111. Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, et al: Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002;347: 185–192.
112. Ameziane N, Beillat T, Verpillat P, et al: Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23: 61e–664.
113. Norata GD, Garlaschelli K, Ongari M, et al: Effect of the Toll-like receptor 4 (TLR-4) variants on intima–media thickness and monocyte-derived macrophage response to LPS. *J Intern Med* 2005;258:21–27.
114. Zee RYL, Hegener HH, Gould J, et al: Toll-like receptor 4 Asp-299Gly gene polymorphism and risk of atherothrombosis. *Stroke* 2005;36:154–157.
115. Miller YI, Viriyakosol S, Binder CJ, et al: Minimally modified LDL binds to CD14, induces macrophage spreading via TLR4/MD-2, and inhibits phagocytosis of apoptotic cells. *J Biol Chem* 2003;278:1561–1568.
116. Miller YI, Viriyakosol S, Worrall DS, et al: Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1213–1219.
117. Liu J, Thewke DP, Su YR, et al: Reduced macrophage apoptosis is associated with accelerated atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:174–179.
118. Arai S, Shelton JM, Chen M, et al: A role for the apoptosis inhibitory factor AIM/Spalpha/Api6 in atherosclerosis development. *Cell Metab* 2005;1:201–213.
119. Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis. The importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2255–2264.
120. Schrijvers DM, De Meyer GRY, Kockx MM, et al: Phagocytosis of apoptotic cells by macrophages is impaired in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1256–1261.
121. Yuan XM, Li W, Brunk UT, et al: Lysosomal destabilization during macrophage damage induced by cholesterol oxidation products. *Free Rad Biol Med* 2000;28:208–218.
122. Napoli C, Quehenberger O, de Nigris F, et al: Mildly oxidized low-density lipoprotein activates multiple apoptotic signaling pathways in human coronary cells. *FASEB J* 2000;14:1996–2007.
123. Colles SM, Maxson JM, Carlson SG, Chisoim 6M: Oxidized LDL-induced injury and apoptosis in atherosclerosis. Potential roles for oxysterols. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:131–138.
124. Salvayre R, Auge N, Benoist H, et al: Oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585: 213–221.
125. Boullier A, Li Y, Quehenberger O, et al: Minimally oxidized LDL offsets the apoptotic effects of extensively oxidized LDL and free cholesterol in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1169–1176.
126. Witztum JL: The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994;344:793–795.
127. Song L, Leung C, Schindler C: Lymphocytes are important in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;108:251–259.
128. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al: Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 2002;8:1218–1226.
129. Palinski W, Hörkkö S, Miller E, et al: Cloning of monoclonal autoantibodies to epitopes of oxidized lipoproteins from apolipoprotein E-deficient mice. Demonstration of epitopes of oxidized low-density lipoprotein in human plasma. *J Clin Invest* 1996;98:800–814.
130. Hörkkö S, Bird DA, Miller E, et al: Monoclonal autoantibodies specific for oxidized phospholipids or oxidized phospholipid-protein adducts inhibit macrophage uptake of oxidized low-density lipoproteins. *J Clin Invest* 1999;103:117–128.



131. Friedman P, Hörkkö S, Steinberg D, et al: Correlation of antiphospholipid antibody recognition with the structure of synthetic oxidized phospholipids: importance of Schiff base formation and Aldol condensation. *J Biol Chem* 2001;277:7010–7020.
132. Chang MK, Bergmark C, Laurila A, et al: Monoclonal antibodies against oxidized low-density lipoprotein bind to apoptotic cells and inhibit their phagocytosis by elicited macrophages: evidence that oxidation-specific epitopes mediate macrophage recognition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:6353–6358.
133. Shaw PX, Hörkkö S, Chang MK, et al: Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest* 2000;105:1731–1740.
134. Binder CJ, Hörkkö S, Dewan A, et al: Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between Streptococcus pneumoniae and oxidized LDL. *Nat Med* 2003;9:736–743.
135. Binder CJ, Shaw PX, Chang MK, et al: Thematic review series: the immune system and atherogenesis. The role of natural antibodies in atherogenesis. *J Lipid Res*2005;46:1353–1363.
136. Shaw PX, Hörkkö S, Tsimikas S, et al: Human-derived anti-oxidized LDL autoantibody blocks uptake of oxidized LDL by macrophages and localizes to atherosclerotic lesions *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1333–1339.
137. Tuominen A, Miller YI, Hansen LF, et al: A natural antibody to oxidized cardiolipin binds to oxidized low-density lipoprotein, apoptotic cells, and atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2096–2102.
138. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, et al: IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 2004;114:427–437.
139. Tsimikas S, Glass C, Steinberg D, et al: Lipoproteins, lipoprotein oxidation and atherogenesis. In Chien KR (ed): Molecular Basis of Cardiovascular Disease. A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, W.B Saunders, 2004, pp 385–413.
140. Sundell CL, Somers PK, Meng CQ, et al: AGI-1067: A multifunctional phenolic antioxidant, lipid modulator, anti-inflammatory and anti-atherosclerotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 2003.
141. Cyrus T, Praticó D, Zhao L, et al: Absence of 12/15-lipoxygenase expression decreases lipid peroxidation and atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001;103:2277–2282.
142. Steinberg D: At last, direct evidence that lipoxygenases play a role in atherogenesis. *J Clin Invest* 1999;103:1487–1488.
143. George J, Afek A, Shaish, A et al: 12/15-Lipoxygenase gene disruption attenuates atherogenesis in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2001;104:1646–1650.
144. Heinecke JW: Is lipid peroxidation relevant to atherogenesis? *J Clin Invest* 1999;104:135–136.
145. Shih DM, Xia YR, Wang XP, et al: Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000;275:17527–17535.
146. Tsimikas S, Palinski W, Halpern SE, et al: Radiolabeled MDA2, an oxidation-specific, monoclonal antibody, identifies native atherosclerotic lesions *in vivo*. *J Nucl Cardiol* 1999;6:41–53.
147. Aikawa M, Sugiyama S, Hill CC, et al: Lipid lowering reduces oxidative stress and endothelial cell activation in rabbit atheroma. *Circulation* 2002;106:1390–1396.
148. Tsimikas S, Palinski W, Witztum JL: Circulating autoantibodies to oxidized LDL correlate with arterial accumulation and depletion of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:95–100.
149. Tsimikas S, Aikawa M, Miller FJ Jr, et al: Increased plasma oxidized phospholipid:apolipoprotein b-100 ratio with concomitant depletion of oxidized phospholipids from atherosclerotic lesions after dietary lipid-lowering: a potential biomarker of early atherosclerosis regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:175–181.
150. Steinberg D: Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. Summary of the proceedings of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop: September 5–6, 1991, Bethesda, Maryland. *Circulation* 1992;85:2337–2344.
151. Reaven PD, Khouw A, Beltz WF, et al: Effect of dietary antioxidant combinations in humans. Protection of LDL by vitamin E but not by beta-carotene. *Arterioscler Thromb* 1993;13:590–600.
152. Reaven PD, Witztum JL: Comparison of supplementation of RRR-alpha-tocopherol and racemic alpha-tocopherol in humans. Effects on lipid levels and lipoprotein susceptibility to oxidation. *Arterioscler Thromb* 1993;13:601–608.
153. Landmesser U, Harrison DG: Oxidant stress as a marker for cardiovascular events: Ox marks the spot. *Circulation* 2001;104:2638–2640.
153a. Tardif J-C, McMurray JJ, Klug E, et al: Effects of succinobucol (ABI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:1761–1768.
154. Steinberg D, Witztum JL: Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002;105:2107–2111.
155. Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, et al: Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation* 2004;110:2552–2558.
156. Holvoet P, Perez G, Zhao Z, et al: Malondialdehyde-modified low-density lipoproteins in patients with atherosclerotic disease. *J Clin Invest* 1995;95:2611–2619.
157. Hörkkö S, Bird DA, Miller E, et al: Monoclonal autoantibodies specific for oxidized phospholipids or oxidized phospholipid-protein adducts inhibit macrophage uptake of oxidized low-density lipoproteins. *J Clin Invest* 1999;103:117–128.
158. Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T, et al: Sensitive detection of oxidatively modified low-density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J Lipid Res* 1996;37:45–53.
159. Tsimikas S: Measures of oxidative stress. *Clin Lab Med* 2006;26:571–590.
160. Matsumoto T, Takashima H, Ohira N, et al: Plasma level of oxidized low-density lipoprotein is an independent determinant of coronary macrovasomotor and microvasomotor responses induced by bradykinin. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:451–457.
161. Liu ML, Ylitalo K, Salonen R, et al: Circulating oxidized low-density lipoprotein and its association with carotid intima–media thickness in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1492–1497.
162. Hulthe J, Fagerberg B: Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1162–1167.
163. van Tits LJH, van Himbergen TM, Lemmers HLM, et al: Proportion of oxidized LDL relative to plasma apolipoprotein B does not change during statin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;185:307–312.
164. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al: Oxidized low-density lipoprotein in children with familial hypercholesterolemia and unaffected siblings: effect of pravastatin. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1803–1810.
165. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al: Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844–848.
166. Suzuki T, Kohno H, Hasegawa A, et al: Diagnostic implications of circulating oxidized low-density lipoprotein levels as a biochemical risk marker of coronary artery disease. *Clin Biochem* 2002;35:347–353.
167. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, et al: Circulating oxidized low-density lipoprotein levels: A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2243–2247.
168. Holvoet P, Harris TB, Tracy RP, et al: Association of high coronary heart disease risk status with circulating oxidized LDL in the well-functioning elderly: findings from the health, aging, and body composition study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1444–1448.
169. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al: Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;353:46–57.
170. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, et al: Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly



reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:360–370.

171. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, et al: Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 2004;109:3164–3170.
172. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, et al: High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004;110:1406–1412.
173. Tsimikas S, Kiechl S, Willeit J, et al: Oxidized phospholipids predict the presence and progression of carotid and femoral atherosclerosis and symptomatic cardiovascular disease: five-year prospective results from the Bruneck study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2219–2228.
174. Edelstein C, Pfaffinger D, Hinman J, et al: Lysine-phosphatidylcholine adducts in kringle V impart unique immunological and potential pro-inflammatory properties to human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 2003;278:52841–52847.
175. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al: Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103: 1955–1960.
176. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, et al: Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:1487–1494.
177. Holvoet P, Collen D, van de Werf F: Malondialdehyde-modified LDL as a marker of acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:1718–1721.
178. Hayashida K, Kume N, Murase T, et al: Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis. *Circulation* 2005;112:812–818.
179. Cominacini L, Anselmi M, Garbin U, et al: Enhanced plasma levels of oxidized low-density lipoprotein increase circulating nuclear factor-kappa B activation in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:799–806.
180. Nishi K, Itabe H, Uno M, et al: Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1649–1654.
181. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al: Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: Implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001;103:926–933.
182. Segev A, Strauss BH, Witztum JL, et al: Relationship of a comprehensive panel of plasma oxidized low-density lipoprotein markers to angiographic restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable angina. *Am Heart J* 2005;150:1007–1014.
183. Naruko T, Ueda M, Ehara S, et al: Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:877–883.
184. Braun S, Ndrepepa G, von Beckerath N, et al: Lack of association between circulating levels of plasma oxidized low-density lipoproteins and clinical outcome after coronary stenting. *Am Heart J* 2005;150:550–556.
185. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, et al: Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1788–1795.
186. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, et al: Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;174:343–347.
187. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al: The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes* 2004;53: 1068–1073.
188. Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, et al: Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005;112:651–657.
189. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM: C-Reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C19–C31.
190. Walldius G, Erikson U, Olsson AG, et al: The effect of probucol on femoral atherosclerosis: the Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRST). *Am J Cardiol* 1994;74:875–883.
191. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al: Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919–925.
192. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
193. Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al: Effects of probucol and pravastatin on common carotid Atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia: Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 610–616.
194. Fang JC, Kinlay S, Beltrame J, et al: Effect of vitamins C and E on progression of transplant-associated arteriosclerosis: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1108–1113.
195. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al: Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation* 2002;106:1453–1459.
196. Tardif JC, Gregoire J, Schwartz L, et al: Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003;107:552–558.
197. Salonen RM, Nyyssonen K, Kaikkonen J, et al: Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 2003;107: 947–953.
198. Magliano D, McNeil J, Branley P, et al: The Melbourne Atherosclerosis Vitamin E Trial (MAVET): a study of high dose vitamin E in smokers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13: 341–347.
199. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al: Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:365–372.
200. Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, et al: Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Probucol Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:855–862.
201. Serruys PW, Foley DP, Hofling B, et al: Carvedilol for prevention of restenosis after directional coronary atherectomy: final results of the European carvedilol atherectomy restenosis (EUROCARE) trial. *Circulation* 2000;101:1512–1518.
202. Beta Carotene Cancer Prevention Study Group The Alpha-Tocopherol. The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers. *N Engl J Med.* 1994;330:1029–1035.
203. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM et al: Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347: 781–786.
204. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447–455.
205. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000;342:154–160.
206. Boaz M, Smetana S, Weinstein T et al: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213–1218.
207. Roncaglioni MC. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89–95.
208. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.

第Ⅱ部分



风险评估

第9章

胆固醇：浓度、比例以及颗粒数量

Ngoc-Anh Le 和 Peter W. F. Wilson

摘要

动脉粥样硬化是一种慢性疾病，与胆固醇在动脉血管壁的过量沉积有关。动脉粥样硬化的发生和进展速度取决于多种因素，其中胆固醇是关键因素之一。在血浆中，胆固醇分布于几种脂蛋白上，每种脂蛋白在发病过程中均有不同的作用。若将胆固醇的治疗目标定义成一个简单的数值将有助于外行理解以及临床应用。低密度脂蛋白（Low-density lipoprotein，LDL）胆固醇，占血浆中总胆固醇的60%，已被作为首选参考值应用多年。最近，越来越多的证据表明，高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇的保护作用以及富含甘油三酯（triglyceride，TG）的脂蛋白的致动脉粥样硬化作用也应纳入考虑。这些年来，一些研究采用蛋白质浓度替代胆固醇将进行风险评估。但直到最近，对蛋白质进行定量的免疫分析方法的标准化仍十分困难，尤其是涉及不同的分析方法，包括放射免疫分析、酶联免疫吸附（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）、比浊法、免疫比浊以及免疫珠法。本章将对支持与心血管风险相关的胆固醇代谢新指标的流行病学及临床证据进行回顾。

血浆和脂蛋白胆固醇

动脉粥样硬化是一种复杂的疾病，在个体生命的几十年内不断进展，并取决于环境和遗传因素[1]。人们已经提出不同假设来解释动脉粥样硬化疾病的发生和进展速度，其中胆固醇是动脉粥样硬化斑块形成的关键因素[2]。血浆中，大多数胆固醇被转运至直径为800～1000Å的球状颗粒中[3]。空腹血浆里60%的胆固醇与LDL相关，30%与HDL相关，而10%与极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）相关。其中，仅出现于餐后的乳糜微粒中胆固醇的浓度可能波动在10～15mg/dl，这取决于最近饮食中的胆固醇含量。尽管乳糜微粒在血浆中的含量较低，但乳糜微粒负责整个膳食胆固醇的转运，根据个体的饮食习惯不同，膳食中胆固醇的含量波动在每天200～500mg。



多重危险因素干预试验（Multiple Risk Factor Intervention Trial，MRFIT）研究对356 222名35～57岁无心肌梗死病史的男性患者进行筛查和随访发现，对于以5年为界的年龄组，血清胆固醇和冠心病（coronary heart disease，CHD）死亡率之间的关系是连续的、存在等级并且是高度相关的[4]。同时据研究者报道，经校正年龄后，胆固醇水平位于最高五分位组（≥240mg/dl，或6.34mmol/L）人群的CHD死亡风险是最低五分位组（182～202mg/dl，或4.71～5.22mmol/L）的3.4倍。在所有的CHD死亡中，46%被认为是由血清胆固醇水平达到或超过180mg/dl（4.65mmol/L）而造成的[4]。该结论与由Keys所完善的假设一致，在他的调查中对全球不同人群的胆固醇水平和死亡率进行了讨论[5]，同时，该结论也与来自Framingham 心脏研究[6]和荟萃计划研究组（Pooling Project Research Group）的数据一致[7]。

尽管对各种脂蛋白成分的化学分析方法自1967年已发展成熟，但强调LDL胆固醇重要性的第一份人群资料直到1979年才出现，该资料来自于当年发表的血脂临床研究项目的报告[8]。事实上，来自于冠状动脉疾病一级预防血脂临床研究（Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial）的结论重点强调了总胆固醇和LDL胆固醇的减少与CHD风险下降相关。据报道，总胆固醇下降25%或LDL胆固醇下降35%可使CHD风险减少49%[9, 10]。以下有三种不同的方法用以计算LDL胆固醇：

- LDL胆固醇=总胆固醇－HDL胆固醇－TG/5，这就是广为人知的Firedewald公式[11]。根据超速离心法分离所得的VLDL中的胆固醇含量，研究者证实VLDL胆固醇大约等于血浆总TG除以5。当TG少于400mg/dl时，该计算值非常接近LDL胆固醇的实际值。
- BQ_{LDLC}=基线胆固醇－HDL胆固醇。这是血脂临床研究项目中标准化后的β-定量方法[12]。基线胆固醇是指密度为1.006g/ml时超速离心去除富含TG的脂蛋白后上清中的胆固醇含量。该方法可应用于TG超过400mg/dl时胆固醇的测量，但较耗时同时要求高度标准化，以使超速离心的损失达到最小。
- 直接测量LDL胆固醇。将HDL和富含TG的脂蛋白沉淀后，直接测定血浆/血清中LDL胆固醇的匀相测定方法已经建立。这种新方法的优点是所有步骤均完全自动化。

胆固醇比例和心血管疾病

对于CHD，除了升高的总胆固醇水平外，还可能有其他血脂危险因素存在，Barr及其同事在1951年的研究对此给予了最早的提示[13]。通过一系列的提取步骤，不同的血浆成分被分离并特征性测定不同的蛋白质及胆固醇含量。与正常男性和女性比较，动脉粥样硬化患者、糖尿病患者以及肾病综合征患者的胆固醇水平更高，同时血浆特定血脂成分中总胆固醇含量所占的百分比不尽相同[13]。α-脂蛋白或HDL即符合这种情况，同时Ancel Keys于1983年宣称，HDL胆固醇是一种可预测CHD风险的脂蛋白[14]。HDL在胆固醇逆转运中的作用由Stender 和Hjelms第一次提出[15]。通过在预定的外科手术之前向非动脉粥样硬化患者注射含有放射标记的游离胆固醇或放射标记的胆固醇酯的自体血浆，研究者发现胆固醇酯内流入主动脉太多，以至无法解释升主动脉壁内膜中层中所测定的胆固醇酯含量。因此，他们认为一定有胆固醇从动脉壁流出。在亚组人群中，对LDL和HDL特异活性的直接检测提示HDL可能参与胆固醇外流，该假设在后来的动物研究中得到证实[16, 17]。随后的流行病学研究很好地证明了低HDL胆固醇在预测CHD风险中的作用[18]。

目前将HDL胆固醇纳入风险评估的研究已经发生改变。Framingham 心脏研究的研究者们采用LDL胆固醇、HDL胆固醇以及VLDL胆固醇的双变量的交叉表证实，对不同的脂蛋白胆固醇进行联合分析所提供的信息是采用单变量分析所不能得到的，同时联合分析可能对于评估CHD风险有重要作用[19]。

HDL胆固醇相关信息纳入危险评分的两个最常用方法是计算总胆固醇/HDL胆固醇比例[20-22]、非HDL胆固醇=总胆固醇-HDL胆固醇[23]。在斯堪地纳维亚的辛伐他汀Scandinavian Simvastatin Survival Study（4S）中，总胆固醇/HDL胆固醇比例与风险之间的关联最强[23]。当给予辛伐他汀治疗1年后，总胆固醇/HDL胆固醇比例每减少1%，CHD风险下降1.3%[23]。在美国空军/德克萨斯州冠状动脉粥样硬化预防（Air Force/Texas Cornary Atherosclerosis Prevention） 研究（AFCAPS/Tex CAPS）[24]中，基线LDL胆固醇/HDL胆固醇比例与首次急性的主要冠脉事件相关。但HDL胆固醇/LDL胆固醇比例的适用性被一些研究所质疑，因为至今LDL胆固醇的值仍依靠HDL胆固醇计算而得。因此，HDL胆固醇既出现在分子中也出现在分母中。在对非HDL胆固醇/

HDL胆固醇比例的应用中，也存在同样的问题。

来自4S的数据同时也显示，非HDL胆固醇与CHD风险强烈相关[23]。计算所得的非HDL胆固醇包括其他与含有载脂蛋白B（apolipoprotein B，apoB）的脂蛋白相关的胆固醇如致动脉粥样硬化的LDL胆固醇，因此该参数被一些研究所支持。事实上，对于TG浓度升高的个体，推荐将非HDL胆固醇作为次要治疗靶点（LDL胆固醇为首要治疗靶点）[25]。

载脂蛋白和心血管疾病

餐后高脂血症对总胆固醇水平的影响很小，但胆固醇酯转运蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）和卵磷脂：胆固醇酰基转移酶（lecithin：cholesterol acyltransferase，LCAT）的活性可能影响各种脂蛋白组分之间胆固醇的分布（图9-1）。LCAT负责新生HDL中非酯化胆固醇向胆固醇酯的转变，胆固醇酯可交换富含TG脂蛋白中的TG。当餐后出现大量TG时，净效应是胆固醇酯从HDL向VLDL的一过性再分布，HDL出现胆固醇净减少。这种胆固醇从HDL向LDL和VLDL的再分布也被将血浆在室温中长时间暴露的体外研究所证实。图9-2A显示，当全血浆在被FPLC分离前于37℃孵育4小时后，胆固醇从HDL向含有apoB的脂蛋白再分布的情况[26]。与此同时，还伴有TG从VLDL向大小等同于LDL和HDL颗粒的转移（图9-2B）。孵育期间向全血浆中加入CETP的特异性抑制剂可抑制这种再分布（图9-2C）。若将血浆在室温下放置8小时，也可以出现类似的胆固醇和TG再分布。这种再分布的程度依赖于血浆中各种脂蛋白底物的浓度和CETP的活性。由于各种脂蛋白存在这种潜在的生物学变化，所以人们将各种脂蛋白组分中的结构蛋白浓度作为评价胆固醇转运的指标[27-29]。对于富含TG的脂蛋白，如非空腹乳糜微粒、空腹VLDL以及LDL中，ApoB是一个关键的结构蛋白。对于HDL颗粒，apoA-I被认为是一个关键蛋白。事实上，Mao及其同事作为首批研究者提出，apoA-I水平可能是冠脉造影所评价的CHD的更好的标志物[30-31]。

几项大型的前瞻性研究已经证实，在CHD风险方面，apoB的测定优于任何胆固醇指标。魁北克（加拿大）心血管研究（Québec Cardiovascular Study显示，对2155名男性随访5.5年后，apoB是CHD风险的最强预测因子[32]。当校正了TG、HDL胆固醇以及总胆固醇/HDL胆固醇比例后，apoB和CHD风险之间的关联仍具有统计学显著性。事实上，长期随访13年后，apoB与CHD风险依然具有强烈关联[33]。针对177 533名瑞典男性和女性的载脂蛋白相关死亡风险（Apolipoprotein-related Mortality Risk，AMORIS）研究也发现，apoB对整个队列以及主要亚组的风险预测方面优于胆固醇指标[34]。尤其有意思的是，AMORIS中存在与年龄和性别有关的差异。LDL胆固醇水平仅对年龄小于70岁的受试者具有预测价值，而apoB在所有年龄组均是强有力的预测指标。LDL胆固醇水平对于女性仅具有微弱的预测价值，而apoB对所有性别均具有强烈的预测性。需要注意的是，在AMORIS中，LDL胆固醇使用的计算公式并非Friedewlad公式。诺夫域公园心脏研究（Northwick Park Heart Study）对2508名中年男性随访6年发现，apoB在预测冠脉事件方面优于LDL胆固醇[25]。护士健康研究

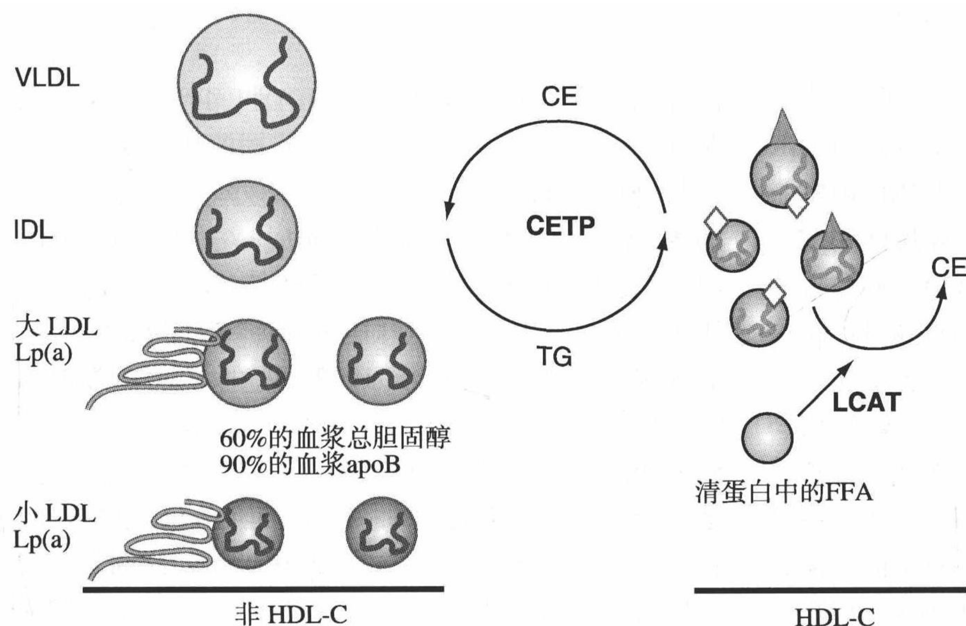


图9-1 主要脂蛋白种类之间血浆脂质的动态平衡。每种脂蛋白成分的胆固醇和TG水平处于拟恒定状态。虽然可以得到不同脂蛋白每种代谢物的相关数值，但脂蛋白处于不断的重塑中，脂质分子的再分布无时无刻不再进行。

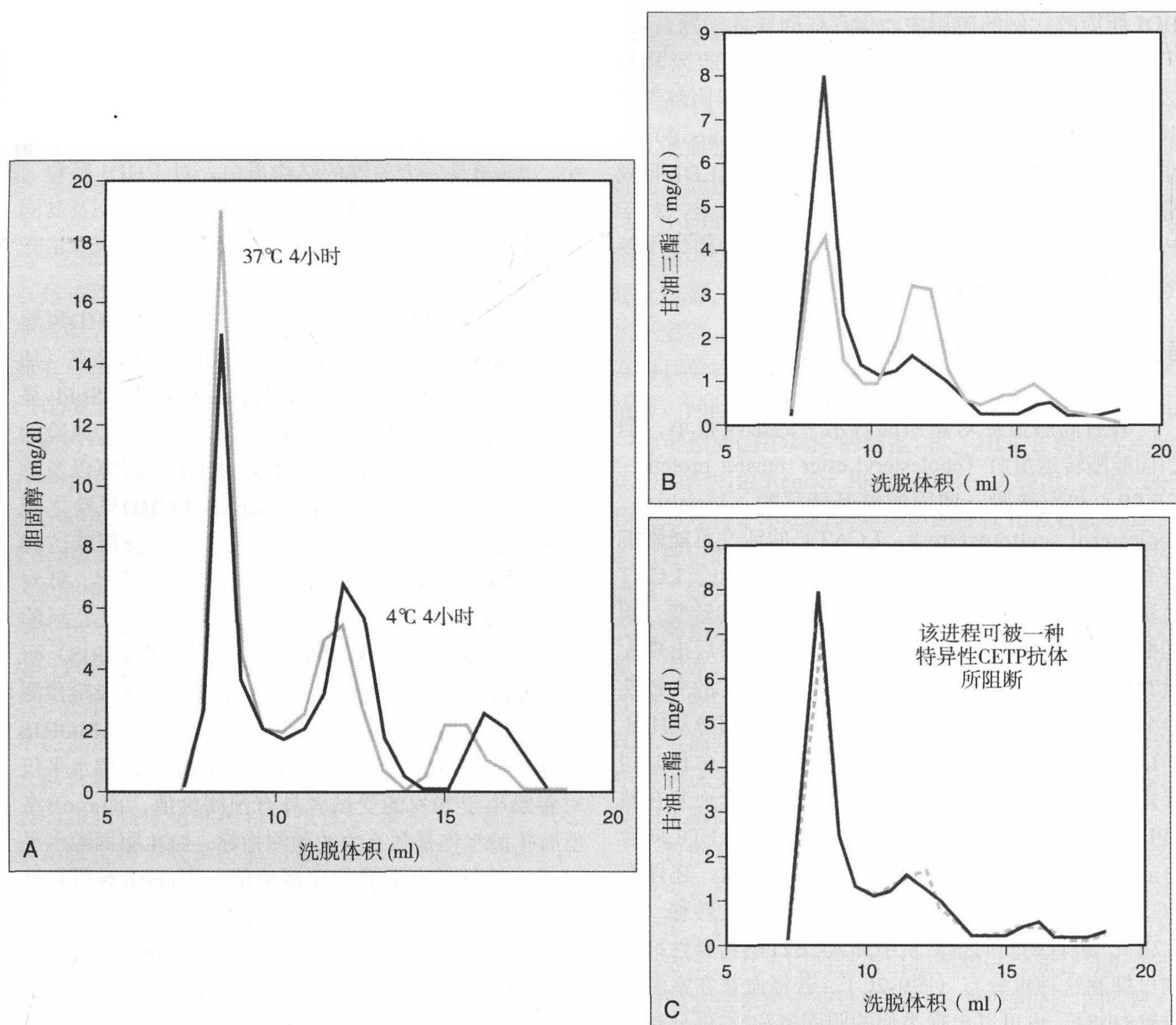


图9-2 CETP在体外对胆固醇和TG分布的影响。血浆标本必须被正确处理，否则血浆脂蛋白之间胆固醇和TG分布的伪变化将自发出现。A．HDL胆固醇和LDL胆固醇降低，而VLDL胆固醇增加。B．LDL和HDL的TG含量明显增加。C．全血浆中的CETP活性在体外引起再分布。

（Nurses' Health Study）对女性受试者的研究[35]、致血栓因素和反复发作冠脉事件研究（Thrombogenic Factors and Recurrent Coronary Events，THROMBO）对心梗患者的研究[36]、卫生职业随防研究（Health Professionals' Follow-up Study）对2型糖尿病患者的研究[37]以及妇女健康研究（Women's Health Study）[38]均发现，apoB在预测心血管风险方面优于LDL胆固醇。图9-3总结了AMORIS的关键结果，主要是apoB/apoA-I比例相较总胆固醇/HDL胆固醇比例更为优势。例如，应用apoB/apoA-I比例并校正年龄后，每个变量改变1个标准差后致死性心梗发生风险的比值比在男性为1.53，女性为1.43（图9-3A）。当采用包括LDL胆固醇/HDL胆固醇、总胆固醇/HDL胆固醇以及非HDL胆固醇/HDL胆固醇在内的其他胆固醇比例时，比值比与1.00相比无差异[39]。另外，也发现经年龄校正后的致死性心梗风险比值比在apoB/apoA-I比例的五分位中呈剂量依赖性（图9-3B）[39]。事实上，apoB/apoA-I比例位于最低五分位（Q1）的男性，其中72.9%的总胆固醇/HDL胆固醇位于Q1，23.4%的总胆固醇/HDL胆固醇位于五分位的第二位水平（Q2）。对于女性，apoB/apoA-I和总胆固醇/HDL胆固醇比例在Q1和Q5水平的一致性分别为73%和78%。但在五分位中间位置，一致性却非常差。例如，apoB/apoA-I比例位于五分位第三区间（Q3）的男性，其中有24.3%、42.2%

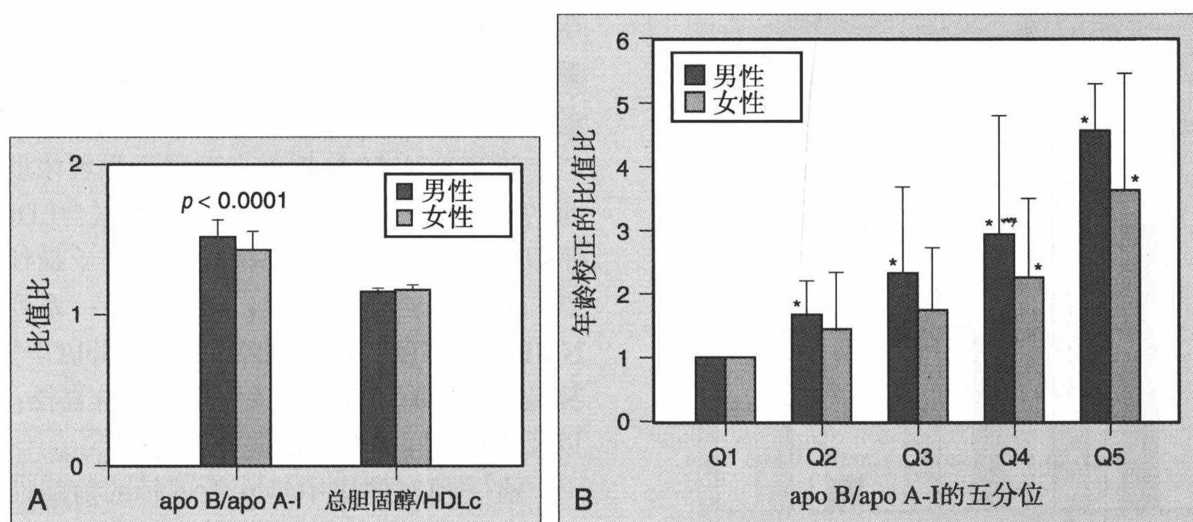


图9-3 A，AMORIS研究中采用apoB/apoA-I比例或总胆固醇/HDL胆固醇比例后男性和女性未来心血管疾病事件的校正比值比。B，该图显示，校正比值比随着apoB/apoA-I值的升高而逐级升高。

以及27.9%的个体的总胆固醇/HDL胆固醇分别位于Q2、Q3和Q4。换句话说，采用总胆固醇/HDL胆固醇比例进行分类，将有52.2%的个体被错误划分。对女性而言，如果采用总胆固醇/HDL胆固醇比例，原本apoB/apoA-I比例位于Q3的个体将有50.8%被错误划分。对于AMORIS的男性和女性，致死性心梗的风险将随着血糖和apoB/apoA-I比例的增加而叠加（图9-4，A和B）[34,40]。他汀类可显著减少总胆固醇、LDL胆固醇和apoB，大量应用他汀类所得的临床实验数据证明评价治疗期间的血脂水平的重要性，以作为降脂治疗的指南。多数研究报道，残余风险与apoB之间的关联强于LDL胆固醇或非HDL胆固醇[28]。在荷兰莱顿心脏研究（Leiden Heart Study）中，848名冠状动脉造影证实的CHD患者接受他汀治疗后总胆固醇平均下降30%。经年龄校正的Cox回归分析显示，疗程中的LDL胆固醇或非HDL胆固醇与随后发生的事件之间无显著关联[41]。相反，疗程中的apoB可预测MI和全因死亡率[41]。在该研究中，apoB/apoA-I比例甚至是未来事件的更强的预测因子，经年龄校正后的风险比是7.22（P<0.001）[41]。THROMBO研究中的1045名心梗后患者，其较高水平的apoB和较低水平的apoA-I与复发事件风险独立相关，然而传统的血脂参数（HDL胆固醇、LDL胆固醇和TG）则无此关联[36]。在4S研究中，治疗期间的LDL胆固醇和apoB均能预测主要冠脉事件[23]。在4S亚组研究中，人们注意到主要冠脉事件风险在应用安慰剂的高甘油三酯血症、高apoβ脂蛋白血症组受试者中明显高于TG水平正常和LDL胆固醇升高的受试者。当治疗一年后，AFCAPS/TexCAPS的研究者发现只有apoB/apoA-I比例对未来事件具有预测价值[24]。在普伐他汀对心肌缺血的远期干预研究（Long-Term Intervention with Prevastatin in Ischemia Disease，LIPID）试验中，未校正的一年疗程后的LDL胆固醇水平不能预测血管事件，但校正后却可预测血管事件（风险比）分别为1.08和1.20）[42]。此外，疗程中的apoB水平，不管经校正还是未经校正，均能预测未来事件，其HR（分别为1.49和2.10）更高。而未经校正的疗程中的总胆固醇/HDL胆固醇比例对随后的事件具有中度预测作用（HR，1.03，P<0.03），但未校正的apoB/apoA-I比例与未来事件强烈相关（HR，1.43，P<0.002）。

LDL颗粒大小、颗粒数量和心血管疾病

在过去的20年，越来越多的研究采用LDL颗粒大小作为一种新的危险因素。在一系列论著中，Fisher及其同事首先提出LDL（血浆密度1.019～1.063g/ml）这种携带胆固醇的脂蛋白存在明显的异质性[43,44]。据报道，Ⅳ型或Ⅱb型（家族混合型高脂血症）患者比正常血脂和Ⅱa型（家族型高胆固醇血症）者更有可能出现LDL大小不一[45,46]。Sniderman及其同事[47]证明伴有LDL受体缺陷的Ⅱa型患者与CHD患者相比，二者的LDL中胆固醇水平相近，而CHD患者的蛋白含量更高。此外，采用非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳，Krauss及其同事发现在全血浆中存在特征性致密小LDL[48,49]，这种致密小LDL也被称作LDL B表型。随后的病例对照研究和前瞻性研究发现致密小LDL的存在与心血管事件[50-52]和糖尿病[53-55]增加的风险相关。尽管一些研究报道显示，

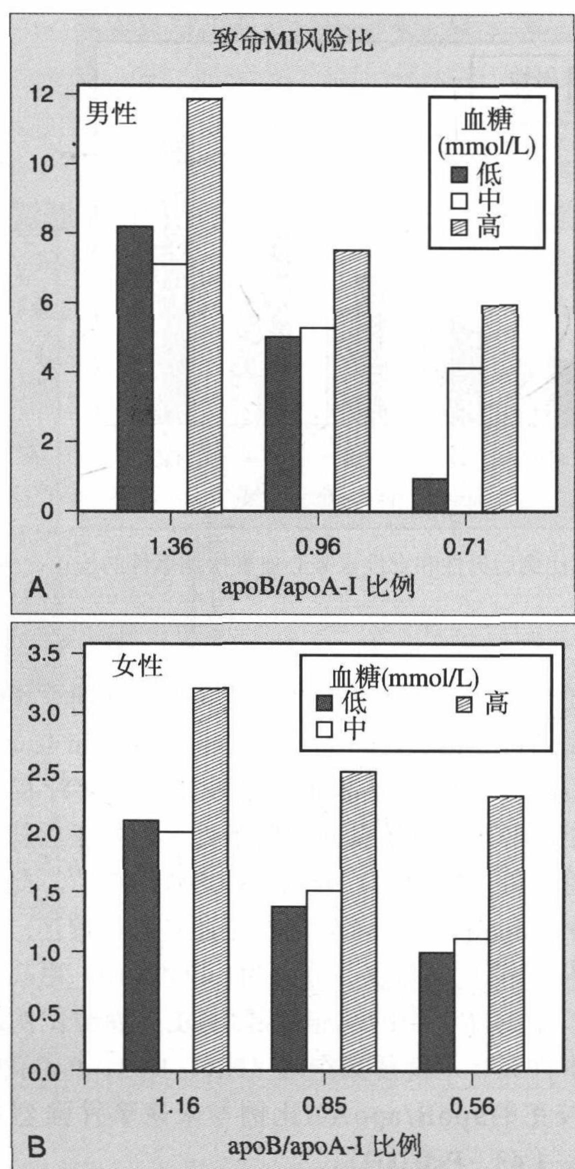


图9-4 AMORIS研究中，血糖和apoB/apoA-I比例对男性（A）和女性（B）致死性MI风险的协同作用。(*Reprinted from Ref. 40, with permission.*)

LDL B表型是一项独立的危险因素，但当校正传统的危险因素后，其预测价值显著减少甚至消失[56]。看起来，仅在将LDL胆固醇纳入考虑后，LDL颗粒大小才能够用于风险评价。LDL的生化特点决定了一旦给予降低LDL的治疗并使LDL降至100mg/dl或75mg/dl后，在循环中就很难出现大而有浮力的LDL，因为此时脂质的浓度不足以形成大LDL颗粒[57]。磁共振（nuclear magnetic resonance，NMR）技术最初被引进是作为凝胶电泳技术的替代方法来评价脂蛋白颗粒的大小[58]。从各种血脂的甲基群发出的特异性光谱信号通过反卷积法被分解变成一个个亚组信号的振幅[59]。若反卷积时，由超速离心法和（或）柱层析法分离得到的大约30个分别代表不同脂蛋白亚组的NMR光谱构成了一个文库，该文库被汇编并特征化[58]。据报道，由凝胶电泳检测的LDL颗粒大小与由NMR光谱检测的LDL颗粒大小高度相关（r=0.946）。然而，由NMR测定的LDL大小比由凝胶电泳测定的平均小5～6mm[60,61]。

近来，NMR分析重点着眼于颗粒浓度或颗粒数量的概念。这与LDL颗粒大小必须联合LDL胆固醇水平以在循环LDL颗粒的特征方面给予最佳信息的观点一致。根据信号振幅，采用另外一系列计算可将NMR亚组浓度转换为颗粒浓度（nmol/L）[62]。这种计算是根据之前发表的有关脂蛋白颗粒直径、脂核体积以及质量之间关系的数据所进行的[60,62]。

有一项对健康中年女性进行的前瞻性、巢式、病例对照研究发现，对未来发生包括MI、卒中或CHD死亡在内的心血管事件的女性，其中间颗粒胆固醇数量（LDLp）较高（1597 vs 1404nmol/L，P<0.0001）[63]。另外，发生心血管疾病事件的女性LDL颗粒体积（LDLs）也较小（21.5 vs 21.8nm，P<0.046）[63]。LDLp位于最高四分位组的患者与最低四分位组相比，相对风险为4.17（95%可信区间CI，1.96～8.87）。这要高于由总胆固醇/HDL胆固醇比例得到的3.11（95%CI，1.55～6.26）的相对风险。除此，LDLp的预测效力也在其他的几个主要研究中得到证实，包括Framingham 心脏研究[4]、退伍军人HDL干预试验（Veterans Affairs HDL Intervention Trial，VA-HIT）研究[65]、胰岛素抵抗动脉粥样硬化研究（Insulin Resistance Atherosclerosis Study[66]）、EPIC-Norfolk前瞻性人群研究（EPIC-Norfolk Prospective Population Study）[67]、糖尿病控制与并发症实验/糖尿病干预与并发症流行病学（DCCT/EDIC）队列研究[68]以及动脉粥样硬化多种族研究（Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[69]）。

未来的方向

血脂测定是一个不断发展的领域。新的血脂测定方法正不断涌现并被加以评价，同时更强有力的调脂治疗也正带给临床医师和患者新的期待。目前除了测定总胆固醇和总TG，我们对HDL胆固醇也加以常规检测。对非HDL胆固醇或apoB的应用已经减少，但是关于这些测定在预测心脏风险方面等同或超过LDL胆固醇的证据很强。另外，脂质颗粒的相关信息正越来越多地被采用。过去人们最感兴趣的是LDL颗粒大小，但目前的研究强调，LDL颗粒数量的增加可能更为重要。最后，在评价治疗期间血脂水平对心血

管疾病风险预测作用的数据库建立方面，我们才刚刚起步。只有在应用这些新测定方法方面具有更多的经验，我们才能更有效地指导预防措施以降低心血管事件的风险。

（张方芳　译）

参考文献

1. Wilcox JN and Harker LA: Molecular and cellular mechanisms of atherogenesis: Studies of human lesions linked with animal modeling. In Haemostasis and Thrombosis. Bloom AL, Forbes CD, and Thomas DP, editors. Churchill Livingstone, Edinburgh 1993. 1139–1152.
2. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990's. *Nature* 1993;362:801–809.
3. Fredrickson DS, Levy RI, and Lees RS: Fat transport in lipoproteins: An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276:34–44.
4. Stamler J, Wentworth D, and Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from CHD continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the MRFIT. *JAMA* 1986;256:2823–2828.
5. Keys A: Prediction and possible prevention of coronary disease. *Am J Public Health* 1953;43:1399–1407.
6. Kannel WB, Castelli WP, and Gordon T: Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1979;90:85–91.
7. The Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the Pooling Project. *J Chronic Dis* 1978;31:201–306.
8. The LRC Program Epidemiology Committee: Plasma lipid distribution in selected North American populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1979;60:427–439.
9. Lipid Research Clinics Program: The LRC-CPPT results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351–364.
10. Lipid Research Clinics Program: The LRC-CPPT results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365–374.
11. Friedewald WT, Levy RI, and Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
12. Lipid Research Clinics Program: Manual of Laboratory Operations: I. Lipid and Lipoprotein Analysis. US Department of Health, Education and Welfare. Bethesda, MD, NIH 1974; 75-628.
13. Barr DP, E.R. and Eder HA: Protein-lipid relationships in human plasma. *Am J Med* 1951;11:480–493.
14. Keys A: Lipoprotein profile — its value in prediction. *Preventive Med* 1983;12:25–31.
15. Stender S and Hjelms E: *In vivo* influx of free and esterified plasma cholesterol into human aortic tissue without atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1984;74:1871–1881.
16. Miller NE, La Ville A, and Crook D: Direct evidence that reverse cholesterol is mediated by highdensity lipoproteins in rabbit. *Nature* 1985;314:109–111.
17. Pittman RC and Steinberg D: Sites and mechanisms of uptake and degradation of high-density and low-density lipoproteins. *J Lipid Res* 1984;25:1577–1585.
18. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascualr disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8–15.
19. Abbott RD, Garrison RJ, Wilson PWF, et al: Joint distribution of lipoprotein cholesterol classes. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1983;3:260–272.
20. Castelli WP: Cholesterol and lipids in the coronary artery disease — the Framingham Heart Study. *Can J Cardiology* 1988;4 (Suppl A):5A–10A.
21. Kinosian B, Glick H, and Garland G: Cholesterol and coronary artery disease: Predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994;121:641–647.
22. Rader DJ, Davidson M, Caplan RJ, and Pears JS: Lipid and apolipoprotein ratios: Association with CAD and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin. *Am J Cardiol* 2003;91(Suppl):20C–24C.
23. Pederson TR, Olsson AG, Faergemen O, et al: Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453–1460.
24. Gotto Jr., AM, Whitney E, Stein EA, et al: Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101:484.
25. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, and Humphries SE: Nonfasting apoB and triglyceride levels as a useful predictor of CHD risk in middle-aged UK men. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003;22: 1918–1923.
26. Innis-Whitehouse W, Li X, Brown WV, and Le N-A: An efficient chromatographic system for lipoprotein fractionation using whole plasma. *J Lipid Res* 1998;39:679–690.
27. Rader DJ, Hoeg JM, and Brewer Jr, HB: Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994;120:1012–1025.
28. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al: Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin therapy treatment. *Lancet* 2003;361:777–780.
29. Sniderman AD and Marcovina SM: Apolipoprotein A-I and B. *Clin Lab Med* 2006;26:733–750.
30. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, et al: ApoA-I as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. *N Engl J Med* 1983;309:385–389.
31. Kottke BA, Zinmeister AR, Holmes DR, et al: Apolipoproteins and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:313–320.
32. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al: Apolipoprotein A1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a 5 year follow-up of men in the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1996;94:273–278.
33. St Pierre A, Cantin B, Dagenais GR, et al: Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men. 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2005;25:553–559.
34. Walldius G, Jungner I, Holmes I, et al: High apoB, low apoA-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358: 2026–2033.
35. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al: Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women. Potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004;110:2824–2830.
36. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, et al: Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999;99: 2517–2522.
37. Jiang R, Schulze MB, Li T, et al: Non-HDL cholesterol and apoB predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1991–1997.
38. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al: NonHDL cholesterol, apolipoproteins A-I, and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326–333.
39. Sniderman AD, Junger I, Holme I, et al: Errors that result from using the TC/HDL cholesterol ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Internal Med* 2006;259:455–461.
40. Walldius G and Junger I: The apoB.apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target foe lipid-lowering therapy — a review of the evidence. *J Internal Med* 2006;259:493–519.
41. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Roeters van Lennep HWO, et al: Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent CAD events. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000;20:2048–2013.
42. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al: Relationship between lipid levels and clinical outcome in the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial. *Circulation* 2002;105:1162–1169.





43. Hammond MG and Fisher WR: The characterization of a discrete series of LDL in the disease hyperprebeta-lipoproteinemia. *J Biol Chem* 1971;246:5454–5465.
44. Fisher WR, Hammond MG, and Warmke GL: Measurements of the molecular weight variability of plasma LDL among normal and subjects with hyper-beta-lipoproteinemia. Demonstration of macromolecular heterogeneity. *Biochemistry* 1972;11: 519–525.
45. Hammond MG, Mengel MC, Warmke GL, and Fisher WR: Macromolecular dispension of human LDL in hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1977;26:1231–1242.
46. Fisher WR: Heterogeneity of plasma LDL: Manifestations of the physiologic phenemonen in man. *Metabolism* 1983;32: 283–291.
47. Sniderman A, Shapiro S, Marpole D, et al: Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low-density (beta) lipoproteins]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:604–608.
48. SHen MMS, Krauss RM, Lindgren FT, and Forte TM: Heterogeneity of serum LDL in normal human subjects. *J Lipid Res* 1981;22:236–244.
49. Krauss RM and Burke DJ: Identification of multiple subclasses of plasma LDL in normal humans. *J Lipid Res* 1982;23: 97–104.
50. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al: LDL subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260: 1917–1921.
51. Campos H, Genest JJ, Blijlevens E, et al: LDL particle size and coronary artery disease. *Arterioscl Thromb* 1992;12:187–195.
52. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al: Small dense LDL particles as a prodictor of the risk of ischemic heart disease in me: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69–75.
53. Lamarche B, A Tchernof, Mauriege P, et al: Fasting insulin and apoB levels and LDL particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:1955–1961.
54. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, et al: Low-density lipoprotein size and subclass pattern in a biethnic population. *Arterioscl Thromb* 1993;13:1623–1630.
55. Selby JV, Austin MA, Newman B, et al: LDL subclass pattern and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation* 1993;88:381–387.
56. Junger I, Sniderman AD, Furberg C, et al: Does LDL size add to atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006;97:943– 946.
57. Le NA: Small, dense low-density lipoprotein: Risk or myth. *Current Atherosclerosis Reviews* 2003;5:22–28.
58. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett DW, and Krauss RM: Development of a proton nuclear magnetic resonance spectroscopic method for determining plasma lipoprotein concentrations and subspecies distributions from a single, rapid measurement. *Clin Chem* 1992;38:1632–1638.
59. Jeyarajah EJ, Cromwell WC, and Otvos JD: Lipoprotein particle analysis by NMR spectroscopy. *Clin Lab Med* 2006;26: 847–870.
60. Tall AR, Small DM, and Atkinson D: Studies of LDL isolated from Macaca Fascicularis fed an atherogenic diet. *J Clin Invest* 1978;62:1354–1363.
61. Friedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, et al: Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton NMR spectroscopy to coronary artery disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998;18: 1046–1053.
62. Otvos JD: Measurement of lipoprotein subclass profiles by NMR spectroscopy. In Handbook of Lipoprotein Testing. N Rifai, GR Warnick, and MH Domoniczak, editors. AACC Press, Washington DC 2000;609–623.
63. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, et al: LDL particle concentration and size as determined by NMR spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 2002;106: 1930–1937.
64. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al: Increased small LDL particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006;113:20–29.
65. Otvos JD, Collins D, Friedman DS, et al: LDL and HDL particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the VA-HIT. *Circulation* 2006;113: 1556–1563.
66. Festa A, Williams K, Hanley AJ, et al: NMR lipoprotien abnormalities in prediabetic subjects in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2005;111:3465–3472.
67. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ESG, et al: Value of LDL particle number and size as predictors of CAD in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:547–553.
68. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, et al: NMR-determined lipoprotein subclass profile in the DCCT/EDIC cohort: associations with carotid intima-media thickness. *Diabetic Med* 2006;23: 955–966.
69. Mora S, Szklo M, Otvos JD, et al: LDL particle subclasses, LDL particle size and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192:211–217.

第 10 章

高密度脂蛋白胆固醇在冠心病风险评估中的作用

Michael Miller

1975年，Norman和George Miller[1]提出高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）水平降低与血管疾病和冠状动脉粥样硬化病变的风险增加有关。该观点部分反映了Glomset[2]的开创性研究，他证实HDL在胆固醇从外周转运到肝中发挥了重要的作用。此后，一系列在挪威特罗姆瑟[3]、马萨诸塞州弗莱明翰[4]和德国敏斯特[5]进行的前瞻性研究也证实了该观点，并一致显示HDL-C水平和冠心病（coronary heart disease，CHD）呈负相关。本章主要关注HDL-C作为CHD独立预测因素的流行病学，强调HDL-C降低伴低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）和（或）甘油三酯（triglycerides，TGs）升高对CHD预后的影响，并评估了少见HDL表型的临床关联。

高密度脂蛋白胆固醇是冠心病的预测指标

流行病学研究

从20世纪70年代至80年代初，一些来自美国、欧洲和斯堪的纳维亚的观察性研究证实HDL-C和CHD呈负相关[3-7]。例如，弗莱明翰心脏研究（Framingham Heart Study，FHS）显示，即使无LDL-C水平升高时HDL-C水平降低也与CHD事件发生的风险增加有关[4-8]（图10-1）。总体上，HDL-C每低于中位数（男性45mg/dl，女性55mg/dl）5mg/dl，CHD风险大约增加25%。相反，HDL-C增加超过中位百分位数时可以使新发CHD事件的风险减少（表10-1）[4]。此外，其他研究也显示，HDL-C水平降低是新发CHD事件的预测因素。例如，在对以色列缺血性心脏病5年前瞻性的研究中，当调整过吸烟、血压、体重和糖尿病后，HDL与年龄≥50岁男性心肌梗死发生之间呈负相关，而且仍具有明显的统计学意义[7]。同样，在前瞻性的心血管敏斯特（Prospective Cardiovascular Münster，PROCAM）研究中，HDL-C水平降低（<35mg/dl）使总胆固醇（total cholesterol，TC）水平低于200mg/dl和高于200mg/dl（200～300mg/dl）的个体发生CHD的风险分别增加2.5和5倍[5]。另外，有关在无高胆固醇血症（TC<200mg/dl）时HDL降低和CHD患病率的研究也显示，HDL降低的患病率很高[9-16]，并且也是初发和再发CHD事件的预测指标[17-18]。此外，多个危险因素干预试验（Multiple Risk Factor Intervention Trial，MRFIT）[19]、脂质研究诊所（Lipid Research Clinics，LRC）随访试验[20]、安慰剂对照的冠状动脉一级预防试验（Coronary Primary Prevention Trial，CPPT）[21]和医生健康研究（Physicians' Health Study，PHS）[22]均发现，HDL-C每增



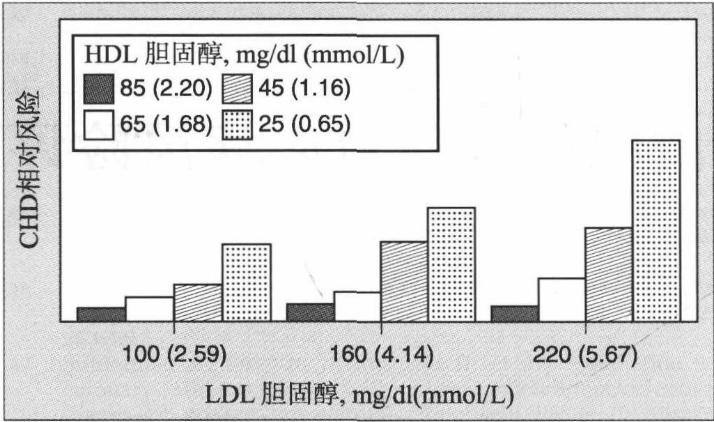


图10-1 高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）与冠心病（CHD）风险的关系。(*From Ref. 8, with permission.*)

加1mg/dl，CHD风险大约减少3%（表10-2）。

然而，并不是所有的研究均显示HDL-C与CHD呈负相关[23,24]。尤其是在明尼苏达前瞻性研究中，随访了25年的结果表明HDL-C水平降低和男性CHD死亡风险之间无相关性，尽管男性CHD发病率明显增加[24]。此后，Key及其同事[25]又在一项随访了24年的芬兰人群中，同样证实基线HDL-C水平和CHD死亡之间不存在统计学意义的相关性，因此提出短期随访时间（如3～5年）可能不足以准确地说明HDL-C和CHD之间呈负相关。

冠状动脉造影和临床试验

已持续2～5年的冠状动脉造影研究、脂蛋白和冠状动脉粥样硬化研究（Coronary Atherosclerosis Study，LCAS）（图10-2）[26]和冠状动脉旁路移植术后（Post Coronary Artery Bypass Graft，Post-CABG）研究（图10-3）[27]也证明，HDL-C降低的患者其自体隐静脉移植物病变的进展速度最快。同样，另一项应用他汀治疗的随机研究同样显示，HDL-C水平最低且应用安慰剂治疗的个体未来发生CHD事件的风险最大[28,29]。其中，具有重要意义的是，低HDL-C患者中给予他汀治疗可以有效地减少CHD风险，而在正常HDL-C患者给予安慰剂治疗时可观察到的CHD风

表 10-1 弗莱明翰心脏研究中高密度脂蛋白胆固醇在中位数水平以上每5mg/dl改变时的冠心病相对风险

高密度脂蛋白胆固醇（mg/dl）	男性	女性
30	1.82	—
35	1.49	—
40	1.22	1.94
45	1.00	1.55
50	0.82	1.25
55	0.67	1.00
60	0.55	0.80
65	0.45	0.64
70	—	0.52

表 10-2 美国几项大规模前瞻性研究中高密度脂蛋白胆固醇和冠心病的关系

研究人群	N	年龄（岁）	随访时间（年）	CHD减少，(%) 男性	女性
FHS	704	49	10.3	1.9	3.2
MRFIT	5792	35～57	7	2	
LRCF	4152	35+	8.4	4.2	3.7
CPPT	1900	35～59	7	2.3	
PHS	14 916	40～84	5	3.5	

当调整了年龄、收缩压、吸烟和体重指数后，高密度脂蛋白胆固醇每增加1mg/dl时引起冠心病风险减少的比例 。

CPPT，冠状动脉一级预防试验（安慰剂组）；FHS，弗莱明翰心脏研究；LRCF，脂质研究诊所随访试验；MRFIT，多个危险因素干预试验；PHS，医生健康研究。(Adapted from references 19-22.)

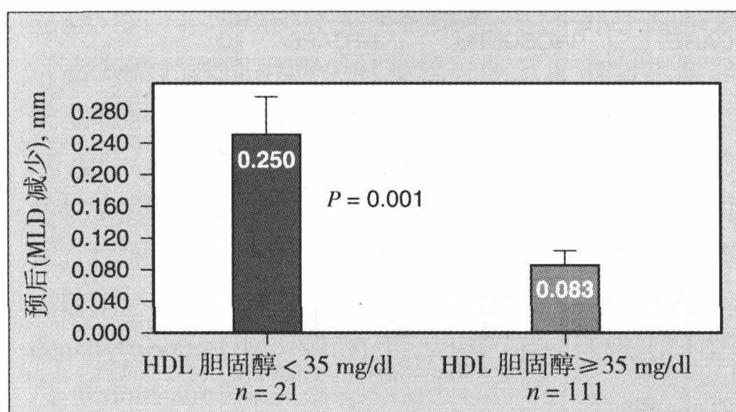


图10-2 通过比较2.5年时的最小管腔直径（MLD）改变（均数±标准误），表明仅接受安慰剂治疗的低高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）患者比较高HDL-C患者的冠心病进展更明显。（*From Ref. 26, with permission.*）

险也比前者少（图10-4）。尽管HDL-C水平仅中度升高（5%～10%），但他汀通过降低致动脉粥样硬化的脂质和脂蛋白以及促炎环境，可能是对低HDL-C患者特别有效的治疗措施[30,31]。

高密度脂蛋白水平降低是冠心病的生物标志物

尽管已有研究一致认为HDL-C与CHD呈负相关[32]，但是HDL水平降低到多少时可以直接促进动脉粥样硬化仍不清楚。目前已经证实HDL水平降低除了可以减少胆固醇逆向转运（reverse cholesterol transport，RCT）（参见第4、5和45章）外，也可以引起促炎和促氧化状态[33,34]。此外，其他研究也显示，HDL-C水平降低反映了与腹型肥胖、高TG血症和胰岛素抵抗相关的代谢改变[35,36]。因而根据此结论，HDL-C水平降低更适合作为疾病的一个生物标志物而不是致病因素。正如后面所讨论的结果有一些令人信服的证据证实，低HDL-C在伴随代谢和环境（如吸烟）异常时是临床上最应该重视的问题。然而，单纯的HDL-C水平降低是否具有致动脉粥样硬化作用，以及尤其在伴有其他一些CHD危险因素时HDL-C水平升高是否具有心脏保护作用，目前仍不清楚。

高密度脂蛋白水平降低伴甘油三酯和（或）低密度脂蛋白胆固醇水平升高

HDL-C和TG水平呈负相关已被充分证实（图10-5）[35]。此外，至少有三项观察性研究提示，HDL-C水平和CHD之间的关系至少部分与伴随的TG和（或）LDL-C增加有关。例如，在FHS研究中，当HDL-C水平降低伴TG水平增加（>150mg/dl）时，CHD风险在调整过其他协同变量包括年龄、高血压、吸烟、肥胖和左室肥厚[37]。后增加了2倍，同样，魁北克心血管研究也显示，TG高于中位数（138mg/dl）使每个TC/HDL三分位组的新发CHD事件风险大约增加2倍（图10-6）。此外，PROCAM研究也证实，

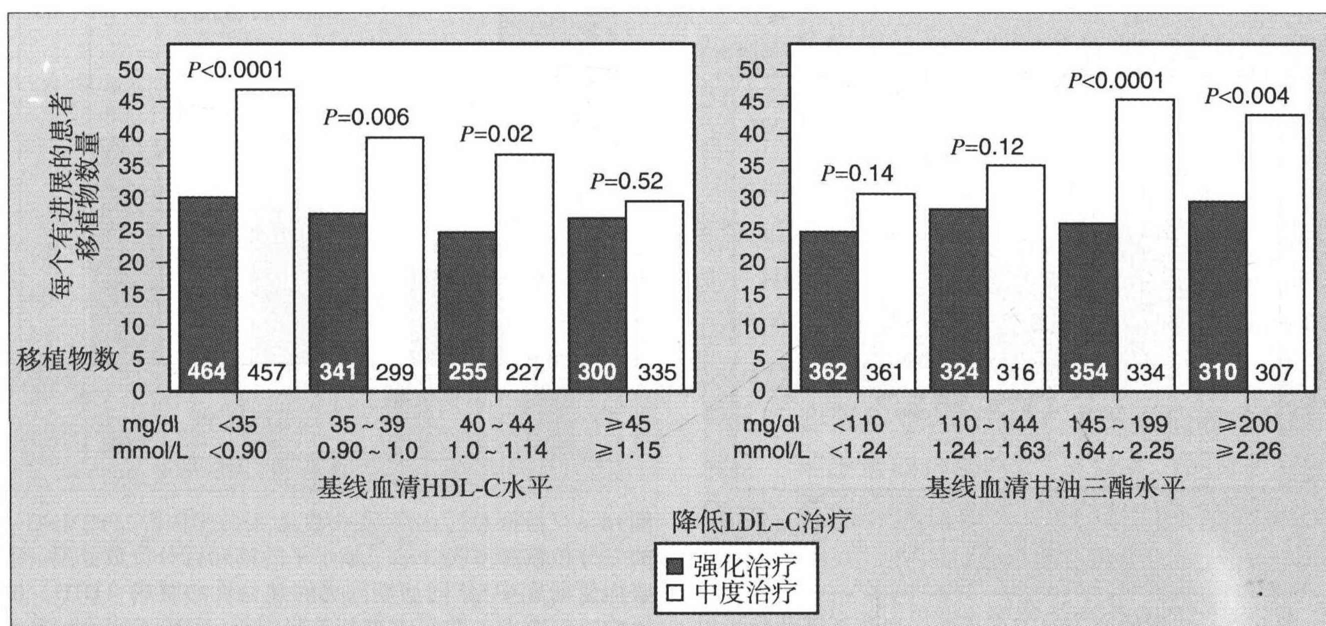


图10-3 根据基线高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和血清甘油三酯水平，强化（深色）和中等（白色）降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的患者在冠状动脉旁路移植术后隐静脉移植物动脉粥样硬化的进展比例。（*From Ref. 27, with permission.*）



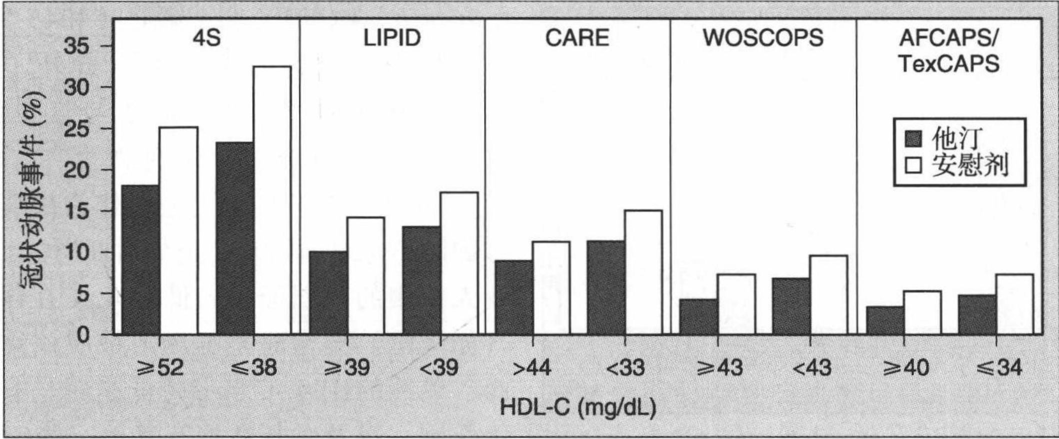


图10-4 他汀治疗对低和高的高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平的患者在降低冠脉事件发生率上的比较。在所有5个试验中，给予安慰剂治疗的低HDL-C患者发生冠脉事件的比例最大，而他汀治疗同样将低HDL-C患者的冠状动脉事件比例减少到等同高HDL-C患者给予安慰剂治疗的水平。其中，在斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究（4S）、普伐他汀长期干预缺血性疾病研究（LIPID）、胆固醇和再发事件试验（CARE）中，对比了HDL-C水平最高和最低四分位组的结果；而在西苏格兰冠状动脉预防研究（WOSCOPS）中，对比了HDL-C水平中位数和中位数以上组的结果，另外在空军德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究（AFCAPS/TexCAPS）中，对比了HDL-C水平最低和最高三分位数组。(*From Ref. 28, with permission.*)

HDL-C水平低于45mg/dl的中年男性中，高LDL-C（>160mg/dl）和高TG（≥200mg/dl）患者与低LDL-C（<135mg/dl）和低TG（<150mg/dl）患者比较，前者CHD发生风险增加6倍（图10-7）[38]。最后，在赫尔辛基心脏研究中，高LDL/HDL-C比伴高TG（>200mg/dl）的安慰剂治疗患者发生CHD的风险要高（图10-8）[39]。综上所述，这些研究均支持对伴有LDL-C增加和（或）富含TG的脂蛋白增加患者，其低HDL-C的致动脉粥样硬化作用最明显。遗憾的是，这些研究并没有探讨单纯HDL-C水平降低对致动脉粥样硬化作用或HDL-C水平升高时相对心脏保护作用。

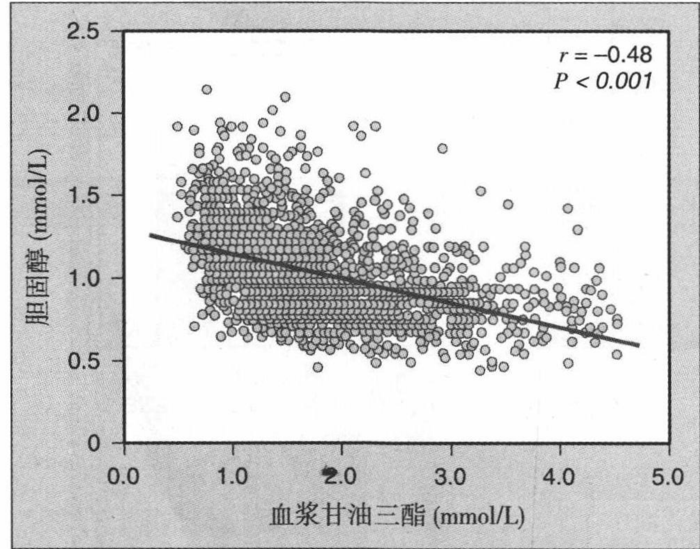


图10-5 魁北克心血管研究中2103名男性中血浆高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和甘油三酯水平的关系。r=-0.48，P<0.001。(*From Ref. 35, with permission.*)

高密度脂蛋白胆固醇水平降低和升高的原因

HDL-C水平降低和升高的原因见表10-3。无论在患病或住院期间，急性期蛋白如血清淀粉样蛋白A增加，可以取代载脂蛋白A-I（apolipoprotein A-I,

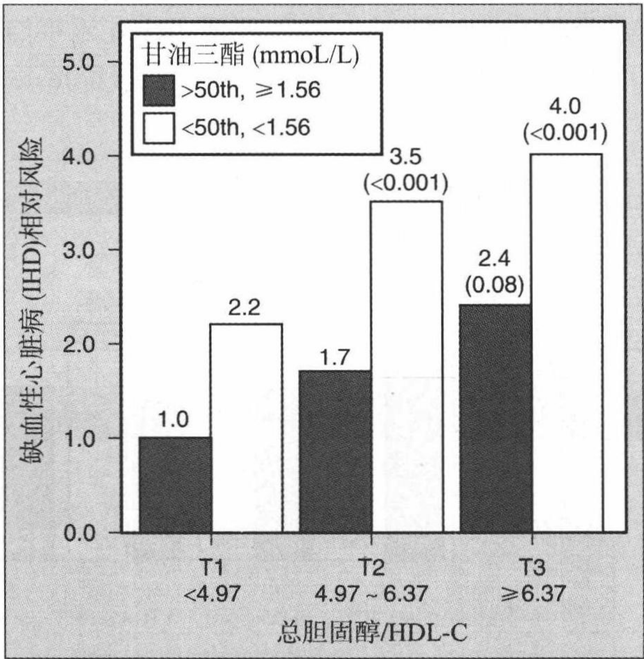


图10-6 根据总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）比值的三分位数和空腹甘油三酯水平的第50百分位数分层，魁北克心血管研究中5年随访期间男性缺血性心脏病（IHD）的相对风险。柱图上的数字表示与总胆固醇/ HDL-C比值的第一个三分位数和低甘油三酯水平相比的相对风险倍数。括号内为P值。(*From Ref. 35, with permission.*)

apoA-I），并增加HDL颗粒的清除[40]。此外，内毒素（脂多糖）和细胞因子的释放可降低卵磷脂胆固醇酰基转移酶（lecithin cholesterol acyltransferase，LCAT）和脂蛋白脂酶（lipoprotein lipase，LPL）的活性，然后引起短暂的高TG血症伴低HDL[41-43]。同样，代谢异常如胰岛素抵抗可促进脂肪细胞释放游离脂肪酸，从而刺激肝分泌极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）。另外，胆固醇酯转运蛋白（cholesterol ester transfer protein，CETP）调节TG

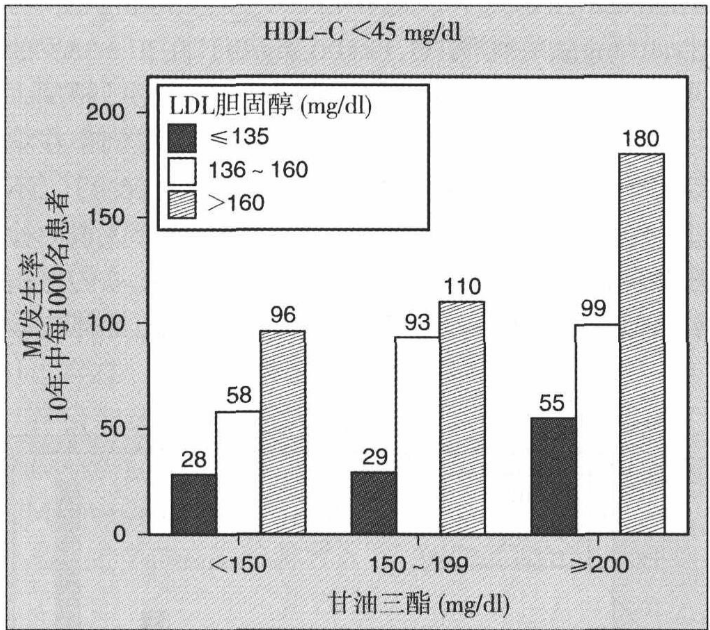


图10-7 在前瞻性心血管敏斯特研究中，高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）降低（<45 mg/dl）的患者根据基线甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平，随访10年中心肌梗死（MI）发生率。35～65岁的2490名男性中共有206例冠脉事件。(*From Ref. 38, with permission.*)

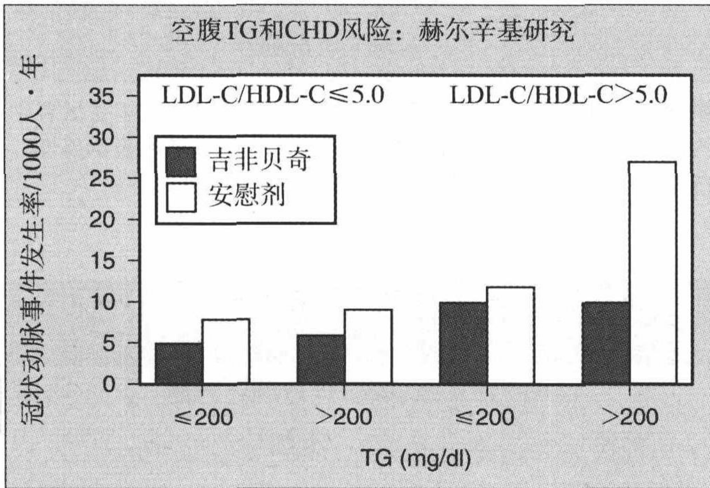


图10-8 空腹甘油三酯（triglyceride，TG）和冠心病风险：赫尔辛基心脏研究结果。HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白。黑色表示吉非贝奇，白色表示安慰剂。(*From Ref. 39 with permission.*)

表 10-3 高密度脂蛋白胆固醇水平升高和降低的原因

	HDL降低	HDL升高
一般因素	急性疾病[40]	
生活方式因素	吸烟[45]	缺乏体力活动[60]
	极低的脂肪饮食[46]	饮酒[65]
遗传因素	ABCA1[47,49]	CETP[62]
	apoA-I[50]	肝脂酶[63]
	LCAT[48]	内皮脂酶[64]
代谢因素	腹型肥胖[44]	
	胰岛素抵抗[44]	
	糖尿病[44]	
先天性代谢障碍	Gaucher病[52]	
	糖原累积病[53]	
	Niemann-Pick 病[51]	
药物	合成代谢类固醇[54,55]	雌激素[65]
	β-受体阻滞剂[57]	皮质类固醇[66]
	普罗布考[58]	抗癫痫药物[70,71]
		β_2-受体激动剂[69]
		烟酸[68]
		贝特类[67]
混合因素	腹泻[59]	异常蛋白血症[72]
	淋巴瘤[73]	

ABCA1，ATP结合盒转运蛋白A1；apoA-I，载脂蛋白A-I；CETP，胆固醇酯转运蛋白；HDL，高密度脂蛋白；LCAT，卵磷脂胆固醇酰基转移酶。

和胆固醇酯间的交换，引起富含TG的HDL颗粒经脂酶分解代谢形成胆固醇缺乏的HDL颗粒[44]。此外，日常生活方式相关的因素中引起HDL-C降低的是吸烟[45]和极低脂肪饮食[46]，其中吸烟是通过降低LCAT活性，而极低脂肪饮食是通过减少apoA-I生成。在普通人群中，HDL-C水平降低患者中大约有10%是由遗传因素引起的[47]，其中最常见的基因变异是*ABCA1*，其次是*LCAT*和*APOA1*[48-50]。除此，儿童期间发现的几种先天性代谢障碍也与HDL-C水平降低有关[51-53]。研究表明，雄激素如达那唑[54,55]是强有力的降低HDL-C的药物，其对合成代谢类固醇的作用可能是引起职业运动员HDL-C水平降低的基础[56]。此外，其他引起HDL-C降低的医源性因素包括β-受体阻滞剂[57]和普罗布考[58]。最后，乳糜泻也是引起HDL-C水平明显降低的原因[59]。相反，目前已知可以升高HDL-C的原

因或方法却非常少。但是HDL-C水平升高和TG水平降低通常见于有氧训练[60]和减轻体重时。然而，这些作用在干预前如基线HDL-C高时最明显[61]。HDL-C水平升高最常见的遗传性因素为CETP缺陷[62]，其他的遗传性因素包括肝脂酶和内皮脂酶基因多态性或突变[63,64]。此外，雌激素[65]、皮质类固醇激素[66]和饮酒[65]也与HDL-C水平升高有关，不过，这些因素也可能引起TG水平升高。除了烟酸和贝特外[67,68]，其他药物包括β_2-受体激动剂、苯妥英钠和戊巴比妥钠也可以引起HDL-C水平升高[69-71]。最后，异常蛋白血症也与人为的HDL-C水平增加有关[72]。

少见的高密度脂蛋白表型

单纯低高密度脂蛋白胆固醇综合征

尽管存在其他CHD危险因素和相关血脂异常（如LDL-C和TG水平增加）的情况，但目前尚无充分的证据证明单纯HDL-C水平降低本身可以引起CHD风险增加。也就是说，尽管低HDL-C水平的患者其CHD患病率均比高HDL-C水平患者要高，但这些低HDL-C患者通常伴有LDL-C和（或）TG水平升高。例如，在一项混合性脂蛋白表型研究中[74]，LDL-C的下限小于140mg/dl。此外，其他一些研究在分析HDL降低的作用时或许没有包括TG水平的影响，或者由于HDL-C、TG和LDL-C均降低的个体太少，而不能准确评估CHD的发生率[4]。因此，有几项最有影响的流行病学研究，如FHS、PROCAM和魁北克心血管研究，均没有评估单纯HDL-C降低患者发生CHD的风险也不足为奇。

迄今为止，单纯低HDL-C水平对CHD发生的影响仍不十分清楚，也说明了其患病率较低。例如，在早发CHD的家族中常发生HDL-C水平降低（33%），而在这些患者中接近90%也存在TG和（或）LDL-C水平升高，估计只剩下约4%的患者仅存在单纯的HDL-C水平降低[76]。图10-9显示美国低HDL-C（<40mg/dl）的患病率[77]。根据国家健康和营养检测调查III（National Health and Nutrition Examination Survey，NHANES III）显示，约1/7的成年女性和1/3的成年男性存在HDL-C水平降低[78]。但是，当使用代谢综合征的标准来定义低HDL-C（<50 mg/dl而不是<40 mg/dl）时，女性低HDL-C的患病率增加到1/3。同样，低HDL-C在美国成年人中很常见，但单纯低HDL-C除了年轻人外却很少见。另外，在NHANES III研究中，低HDL-C（女性<50 mg/dl，男性<40 mg/dl）伴低TG（<100 mg/dl）在20～35岁的男性和女性中比年龄≥35岁的人群更常见。相反，低HDL-C伴高TG血症（>200mg/dl）的患病率在中年和老年男性和女性中患病率更高[79]（表10-4）。不过，经进一步在正常TG水平（<150mg/dl）人群中检测发现，不同年龄段的成年男性中低HDL-C的患病率相似（12.9%～14.9%）。但是，低HDL-C伴正常

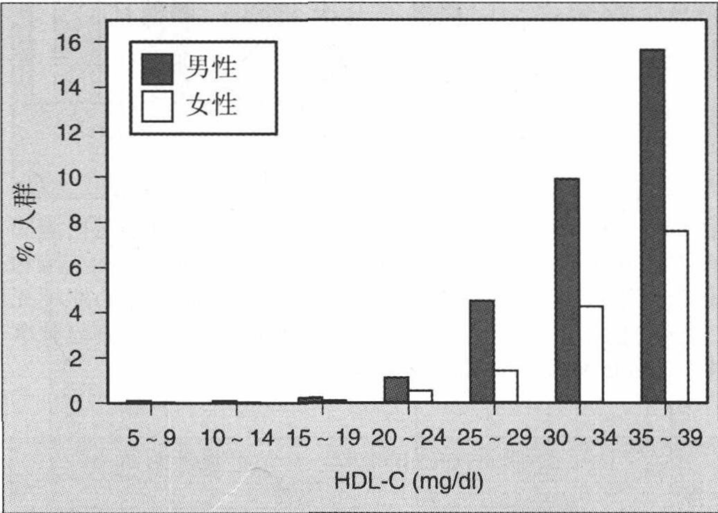


图10-9 国家健康和营养检测调查Ⅲ中16 988名成年受试者中的低高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）的分布。黑色表示男性，白色表示女性。(*From Ref. 78, with permission.*)

表 10-4 国家健康和营养检测调查Ⅲ中高密度脂蛋白胆固醇水平降低（男性<40 mg/dl，女性<50 mg/dl）伴甘油三酯水平降低（<100 mg/dl）或升高（≥200 mg/dl）的患病率

	HDL水平降低伴TG水平降低				HDL水平降低伴TG水平升高			
年龄（岁）	男性	n	女性	n	男性	n	女性	n
20～34	7.4%*	1405	20%†	1642	6.9%*	1405	4.7%*	1642
35+	4.8%	2937	8.7%	3297	12.7%	2937	12.6%	3297

*$P<0.0001$，†$P<0.0005$，χ^2检验（20～34岁和35+岁之间）。
HDL，高密度脂蛋白；TG，甘油三酯。(Adapted from Ref. 79, with permission.)



TG在年轻绝经期（<45岁）女性中的患病率是年龄>45岁者的1.5～3倍。若使用正常LDL-C水平来进一步定义单纯低HDL-C时其患病率为1/40（年轻成年男性，20～34岁）～1/80（中年男性，55～64岁）。然而，尽管低HDL-C伴正常TG（<150mg/dl）和LDL-C（<100mg/dl）常见于年龄<35岁的女性（8.8%），但其患病率在≥45岁的女性中更低（表10-5）。因此，单纯低HDL-C的罕见发生说明很难评价其预测CHD风险的作用。

另外，尽管缺乏前面提到的流行病学资料，但有研究显示一些早发CHD与极低的HDL-C水平相关（表10-6）。如前所述，HDL-C缺陷和CHD增加之间最常见的关联是由于存在其他CHD危险因素[80-92]。相反，如果事实如此，也仅有很少的研究显示在不存在其他传统的危险因素情况下，CHD与低HDL-C（<40mg/dl）伴未经治疗的低TG（<100mg/dl）和LDL-C（<150mg/dl）有关。此外，尽管这种血脂异常在富裕且缺乏体力活动和高脂饮食的国家很少见，但也存在一些类似情况突出的人群。例如，在一些以狩猎和蔬菜为主的发展中国家，如肯尼亚南部的Maasai部落[93]、坦桑尼亚的Bantu村[94]、巴布亚新几内亚的Melanesians[95]村、墨西哥的Tarahumara印第安人[96]、亚马逊的Yanomamo游牧人[97]，他们的HDL-C水平虽然很低，但他们总的CHD风险也很低（表10-7）。

低HDL-C伴正常TG（<150mg/dl）个体表现为脂肪负荷后出现正常的餐后反应，而低HDL-C伴空腹高TG个体常表现为致动脉粥样硬化残余物质清除延迟[98,99,100,101]。此外，相关的高TG血症也伴有低HDL-C状态时的胰岛素综合征[102,103]。但富含TG的HDL颗粒可以负向调节RCT[104,105]，这进一步证实HDL颗粒复合改变在HDL功能中较单纯HDL水平降低具有更重要的作用[106,107]。因此，单纯HDL-C水平降低实际上可以比低HDL-C伴高TG血症发挥更多的HDL功能是有道理的，因为低HDL-C伴高TG血症时可以引起RCT和（或）HDL其他心脏保护作用的受损。

高高密度脂蛋白胆固醇表型

1993年，国家胆固醇教育计划成人治疗小组根据以前的流行病学资料指出，高HDL-C (>60mg/dl)可以对抗CHD的危险因素，这可部分说明HDL-C即使在存在高LDL-C时也具有心脏保护作用（图10-1）。此外，其他的研究也提示具有高HDL-C的家族其心脏可以受到保护，并且可以长寿[108]。不过，即使推测高HDL-C内在的心脏保护作用是否与RCT效率增加或通过稳定前列环素减少血栓形成[109]和

表 10-5　国家健康和营养检测调查Ⅲ中高密度脂蛋白胆固醇水平降低伴正常甘油三酯（<150 mg/dl）和低密度脂蛋白胆固醇（<100 mg/dl）年龄相关的患病率

年龄（岁）	N	TG<150 mg/dl	TG <150 mg/dl, LDL <100 mg/dl
高密度脂蛋白胆固醇水平<40 mg/dl的男性			
20～34	1405	14.9%	2.5%
35～44	759	13.7%	2.2%
45～54	511	14.3%	1.6%
55～64	549	12.9%	1.3%
65～74	584	13.5%	1.7%
75+	534	13.5%	2.4%
高密度脂蛋白胆固醇水平<50 mg/dl的女性			
20～34	1642	31.2%	8.8%
35～44	962	33.2%	5.5%
45～54	565	19.1%	1.6%
55～64	584	18.0%	2.1%
65～74	559	10.6%	1.1%
75+	627	13.1%	1.0%

HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；TG，甘油三酯。



表 10-6 高密度脂蛋白胆固醇水平降低相关的选择性早发冠心病（年龄<55岁）病例

CHD	性别	TC mg/dl	HDL mg/dl	TG mg/dl	LDL mg/dl	ApoA-I mg/dl	ApoB mg/dl	CHD危险因素	参考文献
48	F	260	3	290	134	2	125	NR	80
37	M	159	29	108	105	—	—	S	81
45	F	111	1	62	106	—	105	FH/BSO	82
31	F	130	0	31	124	—	106	NR	83
52	F	154	0	84	147	—	—	—	84
46	M	92	5	229	41	4.5	—	NR	85
42	M	142	7	131	118	37	108	S，HTN	86
43	M	214	0	142	186	3	—	BMI: 26.6	87
34	F	210	4	97	200	—	149	S	88
35	M	222	6	165	182	25	177	S	89
44	M	120	13	263	84	49	93	S	90
48	M	141	5	224	91*	23	114	S，HTN	91
44	M	115	6	95	90*	24	101	FH	92

每个报告的家系中有一个成员

*使用他汀。Apo，载脂蛋白；BMI，体重指数；BSO，双侧附件卵巢切除术；CHD，冠心病；F，女性；FH，家族史；HDL，高密度脂蛋白；HTN，高血压；LDL，低密度脂蛋白；M，男性；NR，未报告；RF，危险因素；S，吸烟；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯。

表 10-7 冠心病低患病率地区的脂质和脂蛋白特点

国家	N	男性%	平均年龄（岁）	BMI	TC	HDL	TG	LDL
肯尼亚[93]	57	100	—	—	185	41	—	—
坦桑尼亚[94]								
鱼类饮食	618	41	38.0	20.5	134	33	81	85
素食	645	44	46.7	20.6	137	38	118	75
巴布亚新几内亚[95]	93 男性		46.5	21.8	166	34	104	109
	95 女性		45.0	20.7	174	37	107	113
塔拉乌马拉[96]	257	58	19～70	23.1	136	25	126	87
雅诺马马[97]	41 男性		36.8	20.4	122	34	112	68
	21 女性		35	21.3	143	40	110	78

BMI，体重指数；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯。

HDL介导的炎症和氧化状态减弱[110]有关，但目前仍不很清楚。在美国，约1/3的成年女性和1/6的成年男性有高HDL-C（≥60mg/dl），然而非常高的HDL-C（>100mg/dl）水平却很罕见，只出现在1%的女性和0.65%男性（表10-8）。然而奇怪的是很少有研究探讨究竟多高的HDL-C水平与长寿有关。

已有研究表明，引起HDL-C水平升高最常见的分子基础是CETP基因变异。由于CETP基因变异可以引起蛋白功能轻度或完全丧失，因此防止胆固醇从HDL转移到低密度脂蛋白（LDL和VLDL）以交换TG。不过，尽管CETP缺陷的结果是HDL-C水平升高，但富含胆固醇酯的HDL颗粒在RCT中的功能仍不清楚。也就是说，尽管这些颗粒接受ABCA1来源的胆固醇能力较差，但它们可以与ABCG1相互作用，并最终在肝细胞经apoE介导的途径清除[113,114]。若与对照组相比，人为抑制兔的CETP可以增加胆固醇的流出和减少主动脉粥样硬化[115]。

然而，最近的研究显示，尽管应用CETP抑制剂



表 10-8	国家健康和营养检测调查 Ⅲ 中高密度脂蛋白胆固醇水平升高的患病率	
HDL 范围（mg/dl）	男性（%）[n]	女性（%）[n]
<60	84% [6686]	68% [6102]
60～64	5.6% [443]	9.9% [893]
65～69	3.6% [289]	7.3% [659]
70～74	2.2% [177]	5.0% [448]
75～79	1.6% [130]	3.8% [343]
80～84	0.9% [72]	2.2% [198]
85～89	0.7% [53]	1.7% [156]
90～94	0.4% [33]	0.9% [84]
95～99	0.3% [26]	0.6 % [51]
100～119	0.5% [37]	0.7% [66]
120～149	0.2% [14]	0.2% [17]
≥150	0.01% [1]	0.1% [10]
≥100	0.65% [52]	1.0% [93]

HDL，高密度脂蛋白。（From National Center for Health Statistics. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm. Accessed July 31, 2007）

托塞曲匹可以明显增加HDL-C水平，但并不能明显延缓颈动脉或冠状动脉的粥样硬化病变进展[116,117]。

此外，其他一些有关CETP和肝脂酶（如LIPC）突变的研究并没有一致地证实HDL具有心脏保护和延长寿命的作用[118-121]，除非伴随LDL-C水平降低[122]。因此，需发现一些新的有关HDL-C的基因突变才可能有助于理解HDL代谢和RCT。

小结

HDL-C水平降低与CHD呈负相关，这在CHD人群包括冠心病重症监护病房、普通重症监护病房和心脏病门诊患者中均很常见。研究表明低HDL-C伴LDL-C和TG水平升高时明显增加动脉血栓事件的风险，而他汀治疗可以降低这种过多的风险。此外，单纯低HDL-C被定义为正常的LDL-C（未经治疗和任意时候<100mg/dl）和TG（未经治疗<150mg/dl）水平，这在美国一般中年男性和女性人群中并不常见（通常<2%）。相反，与低HDL-C伴高TG血症相比，单纯低HDL-C不伴其他CHD危险因素时较少增加CHD风险。此外，尽管有关CETP缺陷的临床研究并没有证实低HDL人群较少发生CHD，但是高HDL-C（>60mg/dl）仍被认为具有心脏保护作用。我们建议今后应对高HDL-C与长寿关系的遗传学基础进行更深入的研究，并开展可以更好评估HDL与RCT、炎症和氧化的方法，将为HDL-C这个复杂的脂蛋白在临床中的应用提供新的视点。

（宋俊贤　陈　红　译）

参考文献

1. Miller GJ, Miller NE: Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975;1:16–19.
2. Glomset JA: The plasma lecithins:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968;9:155–167.
3. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD: The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: A prospective case–control study. *Lancet* 1977;1:965–968.
4. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707–714.
5. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19: A2–A11.
6. Rhoads GG, Gulbrandsen CL, Kagan A: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engl J Med* 1976;294:293–298.
7. Goldbourt U, Medalie JH: High-density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary 1 heart disease—the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Am J Epidemiol* 1979;109:296–308.
8. Harper CR, Jacobson TA: New perspectives on the management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Intern Med* 1999;159:1049–1057.
9. Miller M, Mead LA, Kwiterovich PO Jr, Pearson TA: Dyslipidemias with desirable plasma total cholesterol levels and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:1–5.
10. Ginsburg GS, Safran C, Pasternak RC: Frequency of low serum high-density lipoprotein cholesterol levels in hospitalized patients with “desirable” total cholesterol levels. *Am J Cardiol* 1991;68:187–192.
11. Hong MK, Romm PA, Reagan K, et al: Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1991;68:1646–1650.
12. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ: Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1185–1189.
13. French JK, Elliott JM, Williams BF, et al: Association of angiographically detected coronary artery disease with low levels of high-density lipoprotein cholesterol and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;71:505–510.
14. Glueck CJ, Sanghvi VR, Laemmle P, et al: Lack of concordance in classification of coronary heart disease risk: High-risk HDL cholesterol less than 35 mg/dL in subjects with desirable total serum cholesterol, less than 200 mg/dl. *J Lab Clin Med* 1990;116: 377–385.
15. Romm PA, Green CE, Reagan K, Rackley CE: Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:479–483.
16. Agmon J, Behar S, Brunner D, et al: Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation* 1992;86:839–848.
17. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP: High-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988;8:207–211.
18. Miller M, Seidler A, Kwiterovich PO, Pearson TA: Long-term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and ‘desirable’ levels of plasma total cholesterol. *Circulation* 1992;86:1165–1170.



19. Watkins LO, Neaton JD, Kuller LH: Racial differences in high-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease incidence in the usual-care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1986;57:538–545.
20. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, et al: High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986;74:1217–1225.
21. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8–15.
22. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373–381.
23. Wiklund O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D, et al: Alpha-lipoprotein cholesterol concentration in relation to subsequent myocardial infarction in hypercholesterolemic men. *Atherosclerosis* 37:47–53, 1980.
24. Keys A: Alpha lipoprotein (HDL) cholesterol in the serum and the risk of coronary heart disease and death. *Lancet* 1980;2:603–606.
25. Keys A, Karvonen MJ, Punsar S, et al: HDL serum cholesterol and 24-year mortality of men in Finland. *Int J Epidemiol* 1984;13:428–435.
26. Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, et al: Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy. *Circulation* 1999;99:736–743.
27. Campeau L, Hunninghake DB, Knatterud GL, et al: Aggressive cholesterol lowering delays saphenous vein graft atherosclerosis in women, the elderly, and patients with associated risk factors. NHLBI Post Coronary Artery Bypass Graft clinical trial. Post CABG Trial Investigators. *Circulation* 1999;99:3241–3247.
28. Ballantyne CM, Rangaraj GR: The evolving role of high-density lipoprotein in reducing cardiovascular risk. *Prev Cardiol* 2001;4:65–72.
29. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
30. Rezaie-Majd A, Prager GW, Bucek RA, et al. Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:397–403.
31. Calabresi L, Gomaraschi M, Villa B, Omoboni L, et al: Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:656–661.
32. Gotto AM Jr, Brinton EA: Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: A working group report and update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:717–724.
33. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al: Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764–772.
34. Lewis GF, Rader DJ: New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221–1232.
35. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, et al: HDL cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: The Québec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis* 2000;153:263–272.
36. Karhapaa P, Malkki M, Laakso M: Isolated low HDL cholesterol. An insulin–resistant state. *Diabetes* 1994;43:411–417.
37. Castelli WP: Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996;124l:S1–S9.
38. Assmann G: Pro and con: High-density lipoprotein, triglycerides, and other lipid subfractions are the future of lipid management. *Am J Cardiol* 2001;87:2B–7B.
39. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37–45.
40. Van Lenten BJ, Reddy ST, Navab M, Fogelman AM: Understanding changes in high-density lipoproteins during the acute phase response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1687–1688.
41. Auerbach BJ, Parks JS: Lipoprotein abnormalities associated with lipopolysaccharide-induced lecithin:cholesterol acyltransferase and lipase deficiency. *J Biol Chem* 1989;264:10264–10270.
42. Hardardóttir I, Grünfeld C, Feingold KR: Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:207–215.
43. Kitchens RL, Thompson PA, Munford RS, O'Keefe GE: Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 2003;44:2339–2348.
44. Smith SC Jr: Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120:S3–S11.
45. McCall MR, van den Berg JJ, Kuypers FA, et al: Modification of LCAT activity and HDL structure. New links between cigarette smoke and coronary heart disease risk. *Arterioscler Thromb* 1994;14:248–253.
46. Sacks FM, Katan M: Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002;113:13S–24S.
47. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A: Genetic variation in ABC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest* 2004;114:1343–1353.
48. Kuivenhoven JA, Pritchard H, Hill J, et al: The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. *J Lipid Res* 1997;38:191–205.
49. Miller M, Rhyne J, Hamlette S, et al: Genetics of HDL regulation in humans. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:273–279.
50. Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, et al: Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 2004;305:869–872.
51. Viana MB, Giugliani R, Leite VH, et al: Very low levels of high-density lipoprotein cholesterol in four sibs of a family with non-neuropathic Niemann-Pick disease and sea-blue histiocytosis. *J Med Genet* 1990;28:499–504.
52. Ginsberg H, Grabowski GA, Gibson JC, et al: Reduced plasma concentrations of total, low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients with Gaucher type I disease. *Clin Genet* 1984;26:109–116.
53. Keddad K, Razavian SM, Baussan C, et al: Blood lipids and rheological modifications in glycogen storage disease. *Clin Biochem* 1996;29:73–78.
54. Wu FC, von Eckardstein A: Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003;24:183–217.
55. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Ljungberg S, et al: Plasma lipoproteins during and after danazol treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1984;123:133–135.
56. Cantwell JD: Serum lipid levels in a major league baseball team. *Am J Cardiol* 2002;90:1395–1397.
57. Grimm RH Jr: Antihypertensive therapy: Taking lipids into consideration. *Am Heart J* 1991;122:910–918.
58. Buckley MM, Goa KL, Price AH, Brogden RN: Probucol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in hypercholesterolaemia. *Drugs* 1989;37:761–800.
59. Brar P, Kwon GY, Holleran S, et al: Change in lipid profile in celiac disease: Beneficial effect of gluten-free diet. *Am J Med* 2006;119:786–790.
60. Wood PD, Haskell WL: The effect of exercise on plasma high-density lipoproteins. *Lipids* 1979;14:417–427.
61. Williams PT: The relationships of vigorous exercise, alcohol, and adiposity to low and high high-density lipoprotein-cholesterol levels. *Metabolism* 53:700–709, 2004.
62. Tall AR, Jiang X, Luo Y, Silver D: 1999 George Lyman Duff memorial lecture: Lipid transfer proteins, HDL metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1185–1188.
63. Goldberg IJ, Mazlen RG, Rubenstein A, et al: Plasma lipoprotein abnormalities associated with acquired hepatic triglyceride lipase deficiency. *Metabolism* 1985;34:832–835.
64. Badellino KO, Rader DJ: The role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:392–395.
65. Lamon-Fava S: High-density lipoproteins: Effects of alcohol, estrogen, and phytoestrogens. *Nutr Rev* 2002;60:1–7.
66. Ettinger WH Jr, Hazzard WR: Prednisone increases very-low-density lipoprotein and high-density lipoprotein in healthy men. *Metabolism* 1988;37:1055–1058.
67. Despres JP, Lemieux I, Robins SJ: Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease. *Drugs* 2004;64:2177–2198.
68. Miller M: Niacin as a component of combination therapy for dyslipidemia. *Mayo Clin Proc* 2003;78:735–742.
69. Maki KC, Skorodin MS, Jessen JH, Laghi F: Effects of oral albuterol on serum lipids and carbohydrate metabolism in healthy men. *Metabolism* 1996;45:712–717.



70. Calandre EP, Rodriquez-Lopez C, Blazquez A, Cano D: Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins A and B in epileptic patients treated with valproic acid, carbamazepine or phenobarbital. *Acta Neurol Scand* 1991;83:250–253.
71. Miller M, Burgan RG, Osterlund L, et al: A prospective, randomized trial of phenytoin in nonepileptic subjects with reduced HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2151–2156.
72. Goldberg RB, Mendez AJ: Case 40-2006: Anemia and low HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2007;356:1893–1895.
73. Blackman JD, Cabana VG, Mazzone T: The acute-phase response and associated lipoprotein abnormalities accompanying lymphoma. *J Intern Med* 1993;233:201–204.
74. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al: HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study. *Circulation* 1977;55:767–772.
75. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH: Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:107–113.
76. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al: Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992;85:2025–2033.
77. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
78. Miller M, Zhan M: Genetic determinants of low high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:380–384.
79. Miller M, Zhan M: Factors influencing coronary risk in low HDL syndromes. Atherosclerosis 2003;169:347–348.
80. Gustafson A, McConathy WJ, Alaupovic P, et al: Identification of lipoprotein families in a variant of human plasma apolipoprotein A deficiency. Scand J Clin Lab Invest 1979;39:377–387.
81. Vergani C, Bettale G: Familial hypo-alpha-lipoproteinemia. Clin Chim Acta 1981;114:45–52.
82. Schaefer EJ, Heaton WH, Wetzel MG, Brewer HB Jr: Plasma apolipoprotein A-1 absence associated with a marked reduction of high-density lipoproteins and premature coronary artery disease. Arteriosclerosis 1982;2:16–26.
83. Norum RA, Lakier JB, Goldstein S, et al: Familial deficiency of apolipoproteins A-I and C-III and precocious coronary-artery disease. N Engl J Med 1982;306:1513–1519.
84. Matsunaga T, Hiasa Y, Yanagi H, et al: Apolipoprotein A-I deficiency due to a codon 84 nonsense mutation of the apolipoprotein A-I gene. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:2793–2797.
85. Emmerich J, Verges B, Tauveron I, et al: Familial HDL deficiency due to marked hypercatabolism of normal apoA-I. Arterioscler Thromb 1993;13:1299–1306.
86. Marcil M, Boucher B, Krimbou L, et al: Severe familial HDL deficiency in French-Canadian kindreds. Clinical, biochemical, and molecular characterization. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:1015–1024.
87. Miccoli R, Bertolotto A, Navalesi R, et al: Compound heterozygosity for a structural apolipoprotein A-I variant, apo A-I(L141R)Pisa, and an apolipoprotein A-I null allele in patients with absence of HDL cholesterol, corneal opacifications, and coronary heart disease. Circulation 1996;94:1622–1628.
88. Ng DS, Leiter LA, Vezina C, et al: Apolipoprotein A-I Q[-2]X causing isolated apolipoprotein A-I deficiency in a family with analphalipoproteinemia. J Clin Invest 1994;93:223–229.
89. Miller M, Aiello D, Pritchard H, et al: Apolipoprotein A-$I_{Zavallo}$ (Leu159→Pro): HDL cholesterol deficiency in a kindred associated with premature coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1242–1247.
90. Hong SH, Riley W, Rhyne J, et al: Lack of association between increased carotid intima–media thickening and decreased HDL cholesterol in a family with a novel ABCA1 variant, G2265T. Clin Chem 2002;48:2066–2070.
91. Hong SH, Rhyne J, Zeller K, Miller M: $ABCA1_{Alabama}$: A novel variant associated with HDL deficiency and premature coronary artery disease. Atherosclerosis 2002;164:245–250.
92. Hong SH, Rhyne J, Miller M: Novel polypyrimidine variation (IVS46: del T -39...-46) in ABCA1 causes exon skipping and contributes to HDL cholesterol deficiency in a family with premature coronary disease. Circ Res 2003;93:1006–1012.
93. Robinson D, Williams P, Day J: High-density-lipoprotein cholesterol in the Maasai of East Africa: A cautionary note. Br Med J 1979;1:1249.
94. Pauletto P, Puato M, Caroli MG, et al: Blood pressure and atherogenic lipoprotein profiles of fish-diet and vegetarian villagers in Tanzania: The Lugalawa study. Lancet 1996;348:784–788.
95. Hodge AM, Dowse GK, Erasmus RT, et al: Serum lipids and modernization in coastal and highland Papua New Guinea. Am J Epidemiol 1996;144:1129–1142.
96. Connor WE, Cerqueira MT, Connor RW, et al: The plasma lipids, lipoproteins, and diet of the Tarahumara indians of Mexico. Am J Clin Nutr 1978;31:1131–1142.
97. Mancilha-Carvalho JJ, Crews DE: Lipid profiles of Yanomamo Indians of Brazil. Prev Med 1990;19:66–75.
98. Ooi TC, Simo IE, Yakichuk JA: Delayed clearance of postprandial chylomicrons and their remnants in the hypoalphalipoproteinemia and mild hypertriglyceridemia syndrome. Arterioscler Thromb 1992;12:1184–1190.
99. Karpe F, Bard JM, Steiner G, et al: HDLs and alimentary lipemia. Studies in men with previous myocardial infarction at a young age. Arterioscler Thromb 1993;13:11–22.
100. Cohen JC, Grundy SM: Normal postprandial lipemia in men with low plasma HDL concentrations. Arterioscler Thromb 1992;12:972–975.
101. Miller M, Kwiterovich PO Jr, Bachorik PS, Georgopoulos A: Decreased postprandial response to a fat meal in normotriglyceridemic men with hypoalphalipoproteinemia. Arterioscler Thromb 1993;13:385–392.
102. Tai ES, Emmanuel SC, Chew SK, et al: Isolated low HDL cholesterol: An insulin-resistant state only in the presence of fasting hypertriglyceridemia. Diabetes 1999;48:1088–1092.
103. Al-Mahmood A, Ismail A, Rashid F, Mohamed W: Isolated hypertriglyceridemia: An insulin-resistant state with or without low HDL cholesterol. J Atheroscler Thromb 2006;13:143–148.
104. Greene DJ, Skeggs JW, Morton RE: Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high-density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). J Biol Chem 2001;276:4804–4811.
105. Skeggs JW, Morton RE: LDL and HDL enriched in triglyceride promote abnormal cholesterol transport. J Lipid Res 2002;43:1264–1274.
106. Rader DJ, Ikewaki K, Duverger N, et al: Very low high-density lipoproteins without coronary atherosclerosis. Lancet 1993;342:1455–1458.
107. Miller M, Rhyne J, Hong SH, et al: Do mutations causing low HDL cholesterol promote increased carotid intima-media thickness? Clin Chim Acta 2007;377:273–275.
108. Glueck CJ, Gartside P, Fallat RW, et al: Longevity syndromes: Familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia. J Lab Clin Med 1976;88:941–957.
109. Pirich C, Efthimiou Y, O'Grady J, Sinzinger H: Hyperalphalipoproteinemia and prostaglandin I2 stability. Thromb Res 1997;88:41–47.
110. Pirro M, Siepi D, Lupattelli G, et al: Plasma C-reactive protein in subjects with hypo/hyperalphalipoproteinemias. *Metabolism* 2003;52:432–436.
111. Asztalos BF, Horvath KV, Kajinami K, et al: Apolipoprotein composition of HDL in cholesteryl ester transfer protein deficiency. J Lipid Res 2004;45:448–455.
112. Rye KA, Barter PJ: Formation and metabolism of prebeta-migrating, lipid-poor apolipoprotein A-I. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:421–428.
113. Mahley RW, Huang Y, Weisgraber KH: Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport. J Clin Invest 2006;116:1226–1229.
114. Matsuura F, Wang N, Chen W, et al: HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway. J Clin Invest 2006;116:1435–1442.
115. Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa PA, et al: Inhibition of CETP activity by torcetrapib reduces susceptibility to diet-induced atherosclerosis in New Zealand White rabbits. J Lipid Res 2007;48:1263–1272.
116. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al: Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2007;356:1304–1316.
117. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al: Effect of torcetra-



pib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2007;356:1620–1630.
118. Hirano K, Yamashita S, Nakajima N, et al: Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1053–1059.
119. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, et al: Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. JAMA 2003;290:2030–2040.
120. Arai Y, Hirose N, Yamamura K, et al: Deficiency of cholesteryl ester transfer protein and gene polymorphisms of lipoprotein lipase and hepatic lipase are not associated with longevity. J Mol Med 2003;81:102–109.
121. Cellini E, Nacmias B, Olivieri F, et al: Cholesteryl ester transfer protein (CETP) I405V polymorphism and longevity in Italian centenarians. Mech Ageing Dev 2005;126:826–828.
122. Rhyne J, Ryan MJ, White C, et al: The two novel CETP mutations Gln87X and Gln165X in a compound heterozygous state are associated with marked hyperalphalipoproteinemia and absence of significant coronary artery disease. J Mol Med 2006;84:647–650.
123. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Reyes-Rodriguez E, et al: Locus on chromosome 6p linked to elevated HDL cholesterol serum levels and to protection against premature atherosclerosis in a kindred with familial hypercholesterolemia. Circ Res 2003;92:569–576.
124. Heid IM, Boes E, Müller M, et al: A genome-wide association analysis of HDL cholesterol in the population-based KORA study sheds new light on intergenic regions. *Circ Cardiovasc Genet* (in press).

第 11 章

脂蛋白（a）

Marlys L. Koschinsky 和 Santica M. Marcovina

自20世纪60年代以来，大量研究提示血浆脂蛋白（a）[lipoprotein（a），Lp（a）] 浓度升高可能是冠心病（coronary heart disease，CHD）的一个危险因素，但目前对脂蛋白（a）的生理学、病理生理学作用及其在临床CHD危险评估中的潜在用途仍不清楚。脂蛋白（a）特有的由载脂蛋白（a）[apo-lipoprotein，apo（a）] 糖蛋白与低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）样分子共价连接组成的复杂结构，给对其进行的研究带来极大挑战。与纤溶酶原类似，Apo（a）分子含有多拷贝的重复kringle序列，kringle序列数目的不同形成脂蛋白（a）亚型大小的异质性。研究发现，除血浆脂蛋白（a）浓度升高外，小亚型apo（a）可能也是CHD的一个危险因素，尽管仍需要进一步的研究以确定两者之间的关系。脂蛋白（a）与LDL、纤溶酶原的相似性为动脉粥样硬化过程和血栓形成过程提供了一个可能的联系。脂蛋白（a）显然是动脉粥样硬化血栓和单纯血栓事件的一个危险因素；通过体外研究和动物实验已提出了多个可以解释这些临床发现的机制。脂蛋白（a）对标准降脂方案有相对的耐受性，阻碍了对降低脂蛋白（a）浓度对心血管终点的影响进行前瞻性评价。

脂蛋白（a）的大小异质性为对其进行检测带来了很大的挑战。脂蛋白（a）的大小异质性也使对其临床研究结果的解读变得复杂，成为研发标准化脂蛋白（a）临床检测方法的主要障碍。尽管存在这些挑战，检测脂蛋白（a）在发现需要治疗的CHD高危患者上还是有用的。

自脂蛋白（a）被Berg[1]当作人LDL抗原性变异体发现以来，对于这种独特的脂蛋白的作用机制及其在动脉粥样硬化血栓形成中的作用已进行了广泛的基础研究，对脂蛋白（a）浓度升高与多种血管病变之间的关系也进行了多项流行病学研究。脂蛋白（a）含有一个在脂质组成和apoB100成分上均与LDL高度相似的脂蛋白部分。在脂蛋白（a）颗粒中，肝合成、分泌的脂蛋白（a）特有的糖蛋白apo（a）通过一个二硫键与apoB100共价结合[2,3]。脂蛋白（a）颗粒含有等摩尔的apo（a）和apoB100（图11-1）[4]。大量证据表明脂蛋白（a）颗粒的组装在肝细胞外完成[3,5]，组装的初始过程为脂蛋白（a）、apoB-100间的赖氨酸依赖性非共价相互作用，此过程早于脂蛋白（a）、apoB-100之间的二硫键的形成[5]。

现公认脂蛋白（a）中载脂蛋白（a）成分赋予了脂蛋白（a）许多特性。比如，在体内apo（a）可以通过LDL受体抑制脂蛋白（a）的分解代谢［参见本章后面的脂蛋白（a）分解代谢部分］。因此，对脂蛋白（a）的研究目前主要集中于apo



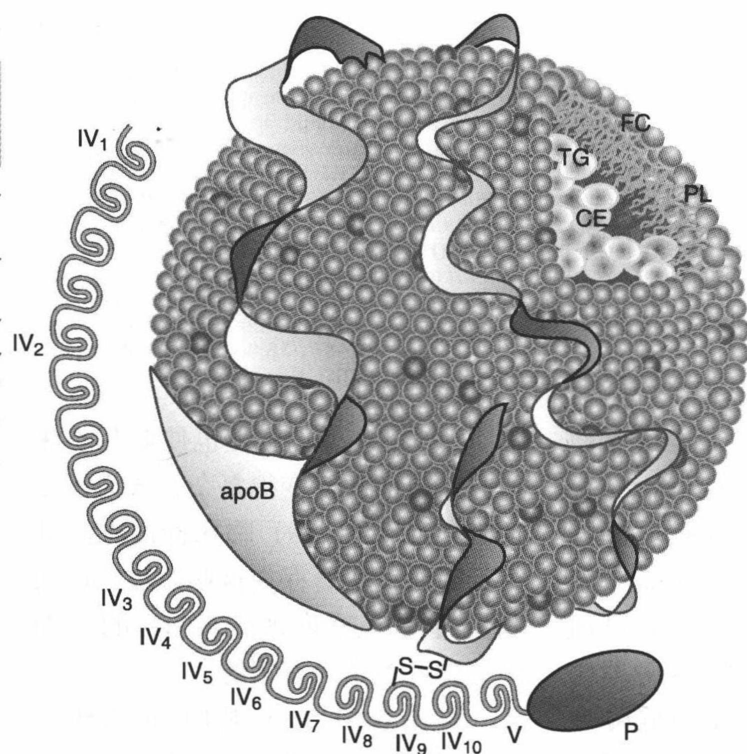


图11-1 脂蛋白［Lp（a）］由LDL脂蛋白样部分与脂蛋白（a）部分共价连接组成。LDL样部分由磷脂（PL）、游离胆固醇（FC）、apoB围绕由甘油三酯（TG）和胆固醇酯（CE）构成的核心组成。Apo（a）含有10种不同的纤溶酶原kringle IV样重复序列以及与纤溶酶原的kringle V蛋白酶（P）区域同源的区域。kringle IV 2型结构域（IV$_2$）存在多重复拷贝，不同亚型apo（a）中拷贝数目不同。Apo（a）通过9型kringle IV中非配对半胱氨酸残基与apoB形成的二硫键连接。apoB 和7型和8型apo（a）kringle IV之间的非共价相互作用亦参与脂蛋白（a）的组装。(Reprinted from Ref. 5, with permission.)

（a）的结构和功能特性上。

在一项开创性的研究中， McLean与其同事[6]发现：apo（a）（通过分析人肝互补DNA序列获得）与丝氨酸蛋白酶酶原–纤溶酶原在序列上具有惊人的相似性，纤溶酶是这种酶原的活化形式，是溶解纤维蛋白的级联反应中的关键酶。Apo（a）含有多个重复的，与纤溶酶原 kringle IV序列相似的序列，以及与纤溶酶原kringle V 和蛋白酶结构域同源的序列[6]（图11-2）。Kringle结构域是一种三环蛋白结构序列，以存在3个不变的二硫键为特征，许多参与凝血与纤维蛋白溶解的蛋白具有此种序列。可根据氨基酸序列的不同将apo（a）中的kringle IV样序列分为10类（分别被命名为KIV$_1$～KIV$_{10}$；见图11-2）[6]。在apo（a） 分子中，除 2型kringle IV的拷贝数量不定外（3个至超过30个），其他kringle IV均以单拷贝形式出现[7-9]。2型kringle IV的重复构成了脂蛋白（a）颗粒大小异质性的分子基础，颗粒大小异质性是脂蛋白（a）的一个特征。其他的KIV结构域也具有一些独特的功能。例如，5～8型KIV均含有一个弱赖氨酸结合位点；在脂蛋白（a）形成的非共价阶段，7型和8型 KIV中的弱赖氨酸结合位点介导apoB-100氨基末端两个赖氨酸残基间的非共价、赖氨酸依赖的相互作用[10]。这种相互作用发生在9型apo（a）KIV[3]的非配对半胱氨酸与apoB-100 C末端非配对的半胱氨酸残基之间的二硫键形成之前[11]。10型KIV的特征是存在可能介导apo

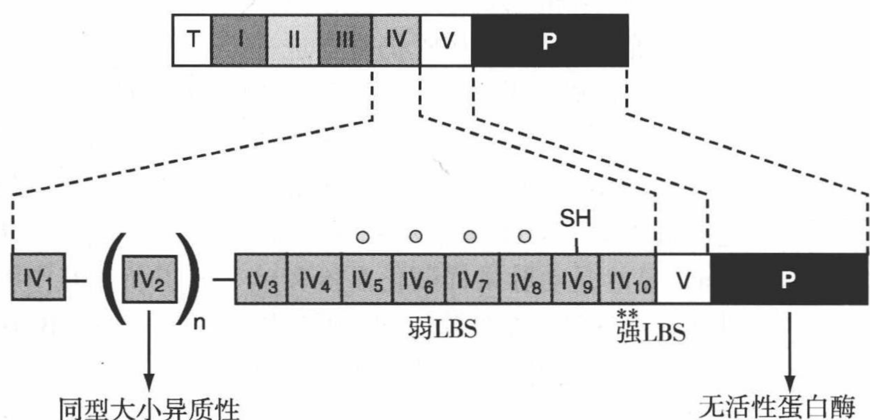


图11-2 脂蛋白（a）与纤溶酶原之间的关系。纤溶酶原由与5种不同kringle结构域（分别被命名为罗马数字的I～V）相连的氨基末端尾部区域（*T*）和胰蛋白酶样蛋白酶结构域（*P*）组成。Apo（a）无尾部区域和kringle Ⅰ～Ⅲ，由多拷贝与纤溶酶原相似序列与纤溶酶原kringle V、蛋白酶结构域相似的结构域连接组成。基于氨基酸序列的差异，可将apo（a） kringle IV分为10型。在10种不同的kringle IV中，1型和3～10型以单拷贝的形式存在于所有亚型的脂蛋白（a）中。2型Apo（a） kringle IV在不同亚型脂蛋白（a）拷贝数目不同，是脂蛋白（a）亚型异质性的分子基础。研究发现，10型Kringle IV含有强赖氨酸结合位点（LBS），而5～8型kringle IV含有弱LBS。研究发现，9型kringle IV 中的单、不配对半胱氨酸介导脂蛋白（a）与apoB之间形成二硫键，形成脂蛋白（a） 颗粒。由于脂蛋白（a）的蛋白酶样结构域中隐藏的纤溶酶原激活剂裂解位点发生了置换，因此纤溶酶原激活剂对裂解脂蛋白（a）的蛋白酶样结构域失活，不能将其裂解。与纤溶酶原相比，此结构域含有关键的10-氨基酸缺失。

（a）与纤维蛋白（原）等生物学底物相互作用的强赖氨酸结合位点[12]。

脂蛋白（a）同时存在LDL样和纤溶酶原样分子使得研究人员猜测脂蛋白（a）构成了动脉粥样硬化（主要由于LDL成分）与血栓事件［由于纤溶酶原样的 apo（a）分子］间的一个独特的联系[13]。关于脂蛋白（a）的促动脉粥样硬化机制和促血栓机制实际上均有报导［参见本章可能的脂蛋白（a） 作用机制］。但是，要注意到多个脂蛋白（a）的病原性机制实际上与这种脂蛋白的特性相一致（非直接与其和LDL或纤溶酶原的相似性等有关）。例如，这可能由于apo（a）过度的糖基化修饰（与纤溶酶原相比较）（约占分子重量的28%），这种过度糖基化修饰的后果还不清楚[14]。

血浆脂蛋白（a）浓度测定

人群中不同个体的血浆脂蛋白（a）浓度差异超过1000倍：从低于检测水平到超过100 mg/dl，这主要反映了脂蛋白（a）颗粒的生成差异而非其分解代谢差异[15]。在白种人中， 血浆脂蛋白（a）浓度差异基本可在基因水平解释（～90%）， 其中由于基因大小的不同导致的差异约为60%[16]。脂蛋白（a）浓度的强遗传控制解释了为什么这种脂蛋白的血浆浓度受环境因素的影响较小，对包括他汀治疗在内的药物干预相对耐受［参见本章后面的调节血浆脂蛋白（a） 浓度的策略］[17-19]。因此，目前进行旨在评价治疗性降低脂蛋白（a）浓度对临床后果的影响的前瞻性研究仍不可行。

目前已经证明apo（a）亚型大小和血浆脂蛋白（a）浓度之间大致存在负相关[20]； 这可能是由于肝细胞分泌较大的apo（a）亚型的效率较低，至少部分是由于较大的apo（a）亚型在内质网滞留时间较长以及与内质网相关的质控介导的降解[22]。迄今为止，尚未就apo（a）亚型大小与转录子的稳定性、转录效率、脂蛋白（a） 颗粒组装效率之间的关系对这种负相关的影响进行研究。但值得注意的，亚型和相应的脂蛋白（a） 浓度之间的关系不是绝对的。实际上，在不同种族人群中这种关系存在明显差异。例如，与白人个体相比，黑人个体的脂蛋白（a） 浓度与中等大小的apo（a）亚型相关性较强[23]。尽管这种现象的分子基础仍不完全清楚，但是一项新研究提示在黑人中apoE基因型影响等位基因特异的大亚型apo（a）的水平[24]。另一项研究报告称三个LPA基因的单核苷酸多态性基本可以解释为什么黑人血浆脂蛋白（a） 浓度比白人的高（接近2倍）[25]。

有报告称在大小apo（a）亚型杂合的个体中，小亚型apo（a）等位基因并不总是处于主导地位；其是否处于主导地位看起来取决于大亚型，特别是在白人个体中[26]。在不同个体中也出现了有趣的证据，每个等位基因大小不仅影响该种等位基因的血浆水平，同样影响其他等位基因的水平[27]。总之，这些发现支持对等位基因特异的脂蛋白（a）的血浆浓度进行检测；包括通过凝胶测试检测大小亚型apo（a）的强度比值，并将该比值乘以血浆脂蛋白（a）的浓度以获得每种亚型脂蛋白（a）在总脂蛋白（a）中的含量。Paultre及其同事进行的巧妙研究证明，在黑人中计算等位基因特异的脂蛋白（a）值对于评价脂蛋白（a）作为一个危险因素有一定的预测价值[28]。在此研究中， 研究人员证明在黑人和白人男性中，与小（a）亚型相关的血浆脂蛋白（a）的浓度升高可独立预测CHD风险。 这明确证明了检测等位基因特异的脂蛋白（a）浓度的价值，因为在黑人中单独检测不能预测风险。

脂蛋白（a）的代谢

尽管进行了大量的研究，但目前对于脂蛋白（a）的代谢仍不完全清楚。脂蛋白（a）颗粒中的LDL成分看起来并不参与颗粒的清除，这也解释了为什么血浆脂蛋白（a）的浓度对降LDL的治疗方案缺乏反应[18]。在肾衰患者中进行的研究提示肾可能参与脂蛋白（a） 的分解代谢[29,30]； Frischmann及其同事进行的动力学研究发现：在血液透析的患者中脂蛋白（a） 分解代谢受损，而其生成不受影响[31]。但是也有其他研究报导，在正常的生理状况下肾并非脂蛋白（a）清除的主要途径[32,33]；很多研究证据表明肝是脂蛋白（a） 分解代谢的主要器官[32,34]。 已经发现了一些参与脂蛋白（a）代谢的肝受体，后者可以结合内吞含apoB-100的脂蛋白，这些受体包括LDL受体和LDL受体相关蛋白， 尽管证明LDL受体和LDL受体相关蛋白参与脂蛋白（a） 分解代谢的数据尚存在疑问[32,35-41]。最近有人提出去唾液酸糖蛋白受体参于肝中apo（a）介导的脂蛋白（a）的清除， 但Cain及其同事使用小鼠模型系统研究脂蛋白（a）清除的研究结果与之相悖[32,34]。本领域的一些发现上的争议可能



部分是由于使用了不同动物模型研究apo（a）/脂蛋白（a）的分解代谢，而不是利用人动力学研究或培养细胞模型研究。由于除猕猴和人外的其他物种并不表达脂蛋白（a），因此应小心解读从小鼠等其他动物获得的apo（a）/脂蛋白（a）清除研究的结果[42]。显然目前需要更多的研究来确定参与从循环中清除脂蛋白（a）的肝受体以及在肾在脂蛋白（a）分解代谢中的作用。

脂蛋白（a）作为冠心病危险因素的临床研究证据

在国家胆固醇教育规划Ⅲ（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP III）指南中，脂蛋白（a）被列为“新出现的”心血管疾病血脂危险因素[43]。研究发现，血浆脂蛋白（a）浓度（在许多研究中>30 mg/dl）升高是周围血管病变[44,45]、缺血性卒中[46,47]、动脉瘤[48]、早发CHD等多种动脉粥样硬化性疾病的一个危险因素（参见Anuurad与其同事[18]、Koschinsky[49]、Marcovina及其同事等人的综述[19]）。血浆脂蛋白（a）水平升高在早发CHD的遗传性脂质紊乱患者中最为常见[50]，这使得人们开始关注脂蛋白（a）在动脉粥样硬化发生、发展中的作用。

在过去的30年里，多个回顾性病例对照研究均证明了脂蛋白（a）在CHD发生、发展中的重要性[18,19,49]。在这些研究中，与相配对的对照受试者相比，CHD患者的血浆脂蛋白（a）浓度升高。这些研究因选择了CHD患者而受到了质疑，因为这样会把存在其他CHD危险因素的患者也包括在内。此外，回顾性病例对照研究不能区分脂蛋白（a）是一个致病性因素还是CHD的一个标志物，或者脂蛋白（a）浓度的升高只是CHD的一个继发结果。

几项前瞻性研究较为直接地评价了血浆脂蛋白（a）在CHD进展中的作用。但这些前瞻性研究得到的结论并不一致，从脂蛋白（a）与CHD之间存在强的正相关[51-55]到弱相关[56]甚至到无相关性[57,58]均有报道。这些差异可能来源于研究设计的差异，比如：性别和种族等人群组成、样本收集和储存，以及统计分析方法的差异等。此外，脂蛋白（a）的结构异质性也极大地影响了（见后文）脂蛋白（a）检测的准确性[18,19,49]。在过去几十年里进行的前瞻性研究几乎都证明血浆脂蛋白（a）浓度是CHD的一个预测因素。一项针对在1991-1997年期间进行的12项前瞻性研究的荟萃分析表明，无论对于男性还是女性，血浆脂蛋白（a）浓度升高均是CHD的一个独立的危险因素。这些研究几乎都发现血浆脂蛋白（a）浓度和CHD风险间存在量效关系[59]。最近一项纳入了5436个CHD病例的针对27项前瞻性研究的荟萃分析表明，在普通人群中，基线脂蛋白（a）浓度处于最高30%的个体比基线脂蛋白（a）浓度处于最低30%的个体的10年内CHD发病风险高70%[60]。

社区人群动脉粥样硬化发病风险研究（Atherosclerosis Risk in Communities，ARIC）对脂蛋白（a）浓度的CHD预测价值进行了评价，该研究进行了为期10年的随访，其间共发生725例CHD事件[61]；该研究发现脂蛋白（a）浓度与CHD危险弱相关。在人群差异上，ARIC研究结果提示与黑人相比，脂蛋白（a）给白人带来较大的危险。在最近完成的一项前瞻性研究中对1216个患者的脂蛋白（a）浓度进行了检测，并对患者进行了平均6.7年的随访；该研究将总的心血管疾病的发病率、死亡率作为结果变量[62]。在此研究中，脂蛋白（a）浓度超过30 mg/dl的患者约占患者总数的30%，结果发现，脂蛋白（a）浓度是患者死亡的一个独立的预测因素。基于这些发现，作者们提出脂蛋白（a）浓度超过30 mg/dl与患者预后差相关，可以用于筛查那些需要进行强化二级预防的患者。

尽管血浆脂蛋白（a）与其他的心血管危险因素存在很小的相关性甚至无相关，但是多项研究结果提示血浆脂蛋白（a）浓度升高对患者CHD危险的影响依赖于患者是否同时具有其他的CHD危险因素。在动脉粥样硬化治疗研究（Familial Atherosclerosis Treatment Study，FATS）中，基线脂蛋白（a）浓度是一个CHD风险强预测因子，但是，当治疗组的LDL胆固醇水平降至低于100 mg/dl时却失去了其预测价值[63]。最近完成的前瞻性心肌梗死流行病学研究（Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction，PRIME）利用由9133个、年龄50～59岁的无CHD史的法国人和北爱尔兰人组成的队列，研究脂蛋白（a）浓度是否为一个CHD危险因素[64]。结果发现脂蛋白（a）浓度升高的人群发生心肌梗死和心绞痛的危险性增加，这种作用在LDL胆固醇水平高的男性人群中最为显著。魁北克心血管研究结果提示，在男性人群中，脂蛋白（a）实际上不是一个独立的缺血性心脏病危险因素，但其增加了与apoB和



总胆固醇升高相关的风险性，似乎减弱了HDL水平升高的保护作用[65]。Munster心脏研究也发现血浆脂蛋白（a）浓度升高与其他危险因素之间存在类似的相互作用。对于全球风险评估值高的男性，脂蛋白（a）浓度升高进一步增加了此类人群发生心肌梗死的风险（如 10年内冠脉事件危险>10%），但对于全球风险评估值低的男性没有这种作用[66]。

在大规模、前瞻性的妇女健康研究中，研究人员对27 791个初始健康的受试对象的基线脂蛋白（a）浓度进行了检测，并对这些受试者进行了为期10年的随访。结果发现极高浓度的脂蛋白（a）（高于第90个百分位数）与心血管危险增加相关，特别是在LDL浓度升高的女性[67]。有趣的是，在血浆脂蛋白（a）浓度较低的个体中没有观察到这一现象。这提示此前没有对阈值进行评价的研究可能错评脂蛋白（a）和CHD风险之间的关系，提示当前脂蛋白（a）的风险阈值可能太低（之前定义的为>30 mg/dl[68]），尤其是对于某些人群。

脂蛋白（a）亚型颗粒大小与心血管疾病危险之间的关系

自20世纪90年代末以来，为了确定apo（a）亚型在评价CHD风险中独立于脂蛋白（a）浓度的作用进行了多项研究。例如，Bruneck 研究表明小apo（a）是晚期动脉粥样硬化的一个独立的危险因素，尽管同时存在脂蛋白（a）浓度升高会使危险性进一步增加[69]。同时该项目的研究人员发现，血浆脂蛋白（a）浓度可以预测个体的早期动脉粥样硬化风险，而apo（a）亚型不能，而且，只有当LDL胆固醇浓度同时升高时才会出现上述的这种相关性。尽管研究发现在白人和黑人男性中，心血管疾病均与小亚型apo（a）相关的脂蛋白（a）的浓度之间存在相关性[28]，但女性患者中并无此现象[28,70,71]。有趣的是，对于在妇女中脂蛋白（a）浓度升高是否与心血管疾病风险增加相关出现了相互矛盾的数据[72-75]。一项研究表明只有在那些同时存在LDL浓度升高和脂蛋白（a）水平极高的女性患者中，脂蛋白（a）水平升高才具有预测心血管疾病风险的价值[67]。显然，要明确在妇女中脂蛋白（a）浓度的意义以及能否将apo（a）亚型大小视为血管性疾病的一个危险因素仍需要进一步的研究。

Wu及其同事的研究提示小亚型apo（a）（IV型kringle序列<22 个）与肱动脉血流调控内皮依赖性舒张功能的降低相关，而血浆脂蛋白（a）的浓度与之无关[76]。此外，Emanuele及其同事们报道，心肌梗死患者中具有一种及一种以上的小亚型apo（a）的百分率显著高于不稳定心绞痛的患者[77]。经多因素Logistic回归分析后发现，小亚型apo（a），而非血浆脂蛋白（a）浓度升高，是急性心肌梗死的独立预测因子。Rifai及其同事所进行的研究支持apo（a）亚型大小参与心绞痛的发生，并且是其危险因素之一[78]。在该研究中，尽管脂蛋白（a）的浓度和小亚型apo（a）都与心绞痛相关，但在多因素模型中只有apo（a）的大小和心绞痛的风险相关。

脂蛋白（a）可能的作用机制

迄今为止，虽然对血浆脂蛋白（a）浓度升高的致病机制已进行了多项研究，但目前对其在CHD发生、发展中的作用仍不清楚。有研究发现脂蛋白（a）出现在动脉粥样硬化病变处，并且病变处脂蛋白（a）的累积量与血浆脂蛋白（a）的浓度呈正相关[79]。可能是由于脂蛋白（a）可以与纤维蛋白原/纤维蛋白、纤连蛋白、糖胺聚糖等多种动脉壁成分结合，使之易于滞留在动脉粥样硬化病变处（图11-3）[5]。脂蛋白（a） 在动脉壁中的存在提示脂蛋白（a）在动脉粥样硬化发生和（或）发展中可能具有直接的致病作用。

已有多项体外实验和动物实验对脂蛋白（a）在血管病变中的作用进行了探讨。基于这些研究的结果推测，脂蛋白（a）可能既具有促动脉粥样硬化作用又具有促血栓形成的作用（表 11-1）。多个体外研究探讨了不同apo（a）kringle元件的结构功能关系[5]。重组apo（a）变异体促进了这些研究，帮助阐明了特定kringle结构域的独特功能，提示apo（a）的许多功能存在于分子的羧基末端（图 11-3）[5]。可能是由于apo（a）具有干扰纤溶酶原活化为纤溶酶（参见 Marcovina和Koschinsky的综述）和影响动脉壁平滑肌细胞功能的能力，apo（a）/脂蛋白（a）体外功能分析发现脂蛋白（a）能够抑制纤维蛋白溶解[80,81]。O' Neil及其同事发现脂蛋白（a）的apo（a）成分能刺激动脉平滑肌细胞迁移和增殖；这种作用看起来是由apo（a） kringle IV的 9型结构域介导的，这与此前其他研究人员的报导一致，即apo（a） kringle IV的9型结构域参与转化生长因子的活化抑制[82]。脂



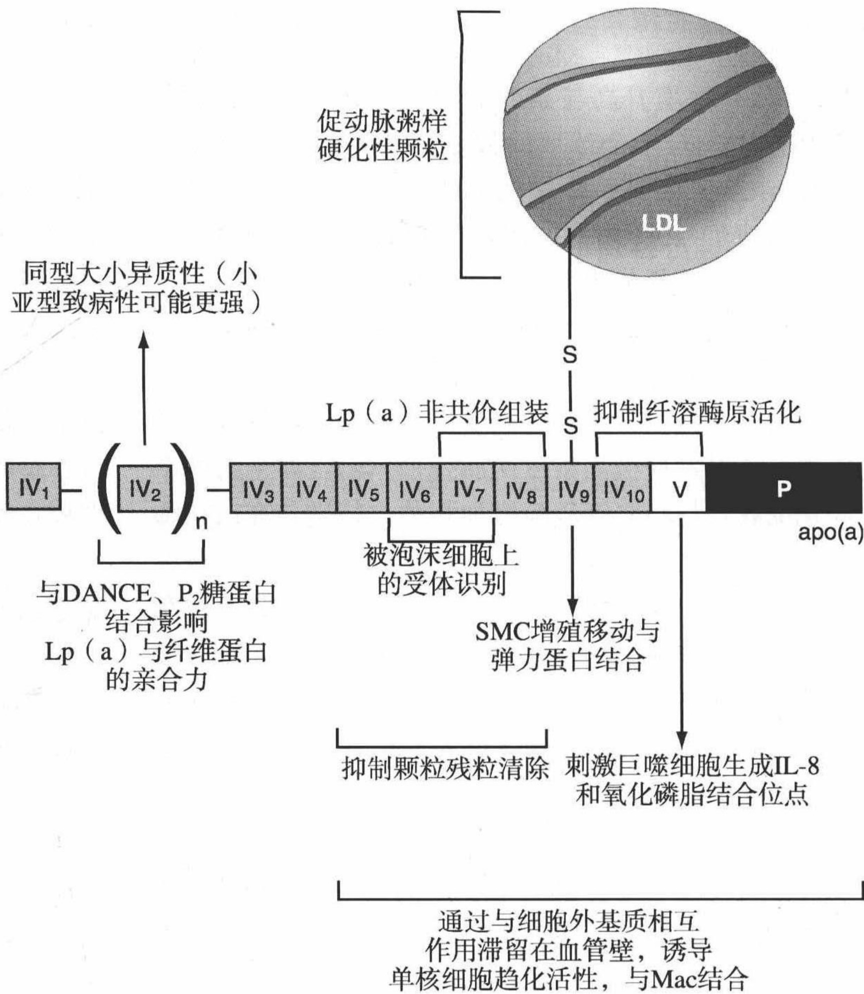


图11-3 脂蛋白（a）[Lp（a）] 中不同的结构单位的特定功能。利用联合重组表达apo脂蛋白（a）和弹性蛋白酶裂解 apo（a）/脂蛋白（a），确定了脂蛋白（a）的功能结构域。这些结构域可能与脂蛋白（a）的促进动脉粥样硬化、促炎症、抑制血管形成和纤维蛋白溶解功能和脂蛋白（a）组装有关。低密度脂蛋白（LDL）样部分通过6型和7型 apo（a）kringle IV与与泡沫细胞表达的特异受体相互作用促进泡沫细胞形成。DANCE，发育动脉和神经脊表皮样生长因子；IL-8，白细胞介素-8；P，apo（a）中蛋白酶样结构域；SMC，平滑肌细胞。

蛋白（a）对平滑肌细胞迁移、增殖的直接作用部分解释了此前报道的现象：在行经皮冠状动脉血管成形术或冠脉旁路静脉移植术的患者中，患者血浆脂蛋白（a）的浓度与患者冠脉血管的快速再狭窄风险相关[83,84]。

除可干扰纤溶酶的形成效率外，有研究报道脂蛋白（a）还可影响纤维蛋白凝块结构，借此降低纤维蛋白凝块的渗透性，使之易于溶解[85]。此外，有体外研究发现apo（a）/脂蛋白（a）可以通过抑制组织因子通路抑制剂、增强血小板反应发挥直接的促血栓形成的作用[86,87]。

利用人血管内皮细胞进行的研究发现，apo（a）和脂蛋白（a）均可诱导细胞骨架发生重排[88]，使内皮通透性增强，可能与体内的内皮功能障碍有关。动脉内皮功能障碍是动脉粥样硬化的早期事件，有一个与Bruneck 研究一致的、有趣的推测：即脂蛋白（a）与高浓度的LDL共同作用，加重动脉内皮功能障碍[69]。特别是脂蛋白（a）介导动脉内皮通透性升高可能会促进LDL在动脉壁中沉积。血浆LDL浓度升高可能加重这一过程，这可能解释了为什么在Bruneck 的研究中脂蛋白（a）在早期动脉粥样硬化中是否具有危险性取决于是否同时存在血浆LDL水平的升高。体外研究（如通过刺激内皮细胞黏附分子

表 11-1　脂蛋白（a）可能的致病机制

促进血栓形成	促进动脉粥样硬化
↓纤溶酶形成（纤维蛋白）	↑平滑肌细胞增殖/迁移
↓纤溶酶形成（细胞周）	↑内皮细胞通透性
↓TFPI 活性	↑内皮细胞黏附分子表达
↑血小板聚集	氧化磷脂的载体
改变纤维蛋白凝块结构	动脉内膜选择性滞留
↓EC PAI-1 活性/表达	↑泡沫细胞形成
	↑巨噬细胞促炎性因子表达
	↑病变钙化
	↑EC 单核细胞趋化和跨内膜迁移

EC，内皮细胞；PAI-1，纤溶酶原活化抑制因子-1；TFPI，组织因子途径抑制物。



表达[89]和增加内皮细胞通透性[90]等）提示血浆脂蛋白（a）浓度升高与动脉内皮功能障碍有关。

多项研究提示脂蛋白（a）与氧化磷脂之间存在联系。研究表明，与游离LDL相比，人血浆中氧化磷脂倾向于和脂蛋白（a）结合[91]。最近的研究证明，经皮冠状动脉介入手术可引起患者血浆氧化LDL和氧化脂蛋白（a）浓度的急性升高，患者血浆中氧化磷脂主要通过与脂蛋白（a）结合被快速转运[92]。这与Edelstein及其同事的报道一致。Edelstein等人发现apo（a）的kringle V 结构域本身含有与其赖氨酸残基共价连接的氧化磷脂。有趣的是，apo（a）的kringle V结构域可以刺激人工培养的THP-1巨噬细胞生成和分泌白细胞介素-8[93]；apo（a）kringle V结构域中的氧化磷脂成分在此过程中的作用仍有待于进一步的研究。

多个动物模型曾被用于研究apo（a）/脂蛋白（a）在生理条件下的功能[94]。但是由于这种蛋白的种属分布差异，使得这些研究变得复杂（只有人和猕猴具有这种蛋白）[42]。由于小鼠和家兔缺乏编码apo（a）的基因，这些动物在脂蛋白（a）致病性研究中的适用性受到了质疑。但是，有观点认为单转基因或双转基因动物［过表达人apo（a）和LDL等］可以作为研究脂蛋白（a）在动脉粥样硬化中作用的工具。实际上，人 apo（a）的转基因小鼠和家兔模型已被用于研究脂蛋白（a）组装、脂蛋白（a）的结构功能关系、编码apo（a）基因表达的调节，以及脂蛋白（a）参与动脉粥样硬化的机制（更多的细节讨论请参见后文）[94]。

在人 apo（a）转基因家兔和转基因小鼠动物模型中均发现，apo（a）沉积与动脉内膜中平滑肌细胞的累积和活化转化生长因子的下调同时发生[95]。这些研究发现，人apo（a）转基因动物的动脉壁平滑肌细胞活化或不成熟信号染色增强，提示脂蛋白（a）可能通过促进平滑肌细胞的去分化来调节平滑肌细胞的表型[95]。在人apo（a）转基因Watanabe遗传性高脂血症（WHHL）家兔中，脂蛋白（a）对平滑肌细胞表型的作用有些许不同[96]。转基因WHHL 家兔的动脉出现明显钙化的晚期动脉粥样硬化病变，而非转基因WHHL 家兔动脉的晚期病变较少。检测人晚期动脉粥样硬化病变同样发现脂蛋白（a）多沉积于斑块钙化部位[96]。有趣的是，研究发现脂蛋白（a）可以通过刺激培养的平滑肌细胞摄取钙、表达成骨模式蛋白和促进成骨样表型（如上调成骨细胞特异因子-2和碱性磷酸酶活性）来促进其平滑肌细胞的钙化[96]。apo（a）在动脉钙化中的作用仍无定论，特别是鉴于最近的几篇报道提示，无论是脂蛋白（a）的浓度还是apo（a）亚型大小均与冠状动脉钙化无关[97]。

应用apo（a）转基因小鼠动物模型的几项研究揭示了脂蛋白（a）在体内的一些作用。一项研究利用人apoB转基因小鼠模型，使其表达低和高浓度的 apo（a）（分别为35 mg/dl和700 mg/dl）[98]。该研究发现，apo（a）高表达的人apoB转基因小鼠的脂蛋白（a）中存在高水平的氧化磷脂，而只表达人apoB小鼠的LDL中却不存在。这可能与人血浆中氧化磷脂易于被转移到脂蛋白（a）中（见前文）的情况相类似。在脂蛋白（a）参与动脉粥样硬化的过程中，此现象的重要性仍不清楚。推测这些沉积在动脉粥样硬化病变中的含氧化磷脂的脂蛋白（a）可能具有促动脉粥样硬化和促炎的作用；在这个微环境中，脂蛋白（a）的选择性滞留可能会放大这种作用。这个研究第一次使用表达高水平脂蛋白（a）的转基因小鼠作为动物模型；这种转基因小鼠的apo（a）和脂蛋白（a）水平比此前所使用的转基因动物高了一个数量级。

另一项研究中，Devlin与其同事建立了过表达人apo（a）基因片段的小鼠模型（含有5～8型kringle IV，每型均含有一个弱赖氨酸结合位点；见图11-2和 11-3）[99]。与对照组小鼠相比，这些小鼠动脉粥样硬化加重，非HDL胆固醇水平显著升高。研究人员利用小鼠肝灌注模型发现，与全长apo（a）一样，这种4-kringle apo（a）可以抑制富含胆固醇的残粒清除。目前正在研究这种现象的分子基础，这将有助于我们理解脂蛋白（a）对其他脂蛋白分解代谢的影响。

一项使用表达人apo（a）基因的WHHL 家兔[96]进行的研究进一步证明：在高胆固醇血症的条件下脂蛋白（a）使冠状动脉病变加重；在这些动物中冠状动脉粥样硬化病变的加重与慢性缺血和心梗发生率的升高有关[100]。这项研究说明在高胆固醇血症动物中脂蛋白（a）能够进一步加重动物的动脉粥样硬化负担。

基于迄今为止对脂蛋白（a）作用的认识，是否能回答apo（a）亚型大小具有怎样的独立于血浆脂蛋白（a）浓度的致病机制？意外的是，除了发现apo（a）亚型大小可影响纤维蛋白结合和纤溶酶原活化为纤溶酶外，针对apo（a）大小的致病机制所进行的研究很少。最近的研究表明小脂蛋白（a）亚型与纤维蛋白的亲合力更强[101]，能更大程度地抑制纤溶酶

的形成[102]。但是也有与此相反的证据，有报道称：大亚型脂蛋白（a）能更有效地［与大亚型的游离apo（a）一样］抑制纤溶酶对纤维蛋白的作用[103]。显然，要理解小亚型apo（a）的独立于血浆脂蛋白（a）浓度的危险机制还需要进行更多的研究。最近一些研究提示与大apo（a）亚型相比，小亚型apo（a）可能更易于滞留在动脉粥样硬化病变内膜中，而与其血浆浓度无关[104]。揭示这种复杂现象的分子基础可能有助于理解小亚型apo（a）的致病性本质。

脂蛋白（a）检测中的挑战

血浆脂蛋白（a）浓度作为一个“主要的”危险因素（与吸烟、LDL 胆固醇水平升高等同类），必须满足下列条件：（1）强的心血管疾病预测能力；（2）普通人群中脂蛋白（a）浓度高于一个任意危险阈值的人很多；（3）临床样本易于获得，广泛可得的、标准化的、不昂贵的脂蛋白（a）检测方法；（4）降低脂蛋白（a）浓度使患者受益的证据[19]。只有利用准确性经过评价的检测方法得到脂蛋白（a）的检测值才能充分开发脂蛋白（a）预测价值，因此有必要制定严格的脂蛋白（a）检测的标准化准则。

几乎所有的血浆脂蛋白（a）检测方法都依赖于免疫学，包括酶联免疫吸附测定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）、比浊法和免疫透射比浊法。2型KIV序列数目的可变性造成的apo（a）大小高度异质性、脂蛋白（a）颗粒中与apo（a）结合的 apoB-100、apo（a）和纤溶酶原序列的高度相似性均给使用基于免疫学的方法对脂蛋白（a）进行检测带来了挑战。不幸的是，缺乏标准化的脂蛋白（a）检测方法给解读脂蛋白（a）是否为CHD危险因素的临床研究结果带来了很大的困难。因此，如何做到脂蛋白（a）检测标准化成为最近研究的焦点。

脂蛋白（a）检测最大的挑战是，apo（a）分子中可与对其进行检测所使用的抗体相互作用的表位的数量是可变的［特别是可变数目的、导致apo（a）/脂蛋白（a）亚型大小异质性的、相同的重复2型KIV结构域］。样本和校正品中apo（a）亚型大小不同可能会造成检测试剂中的抗体对样本和校正品中脂蛋白（a）颗粒的免疫学反应强度不同。在实际操作中，校正品中的apo（a）的大小是任意选择的，所选择的apo（a）的大小不一定代表大多数样本中的apo（a）的大小。因此，使用对apo（a）亚型大小敏感的抗体检测标本的脂蛋白（a）浓度时，如果标本中apo（a）小于校正品apo（a），则标本的脂蛋白（a）浓度可能会被低估，反之亦然。

进行准确的脂蛋白（a）检测的另一个大的挑战是不同生产商制造的脂蛋白（a）检测试剂的特性不同。试剂盒间抗体的特性、检测的精确性、对样本处理和储存条件的敏感性均可能存在差异。对不同的检测试剂的上述因素进行优化需要一个标准化的国际参考材料。在研发这种材料上已经取得了重大的进步[105,106]。但没有任何参考材料可以消除不同的、受apo（a）大小异质性影响和（或）没有进行适当的优化方法获得的脂蛋白（a）值的差异。

脂蛋白（a）检测标准化进展

为了评价apo（a）大小对脂蛋白（a）检测准确性的影响，Marcovina与其同事制备了多种抗apo（a）不同表位的抗体[107]。一种单克隆抗体直接抗2型KIV 上的表位［其每个颗粒的免疫反应性取决于apo（a）大小］，另一种抗体抗apo（a）9型 KIV上的表位，这两种抗体被用于2种可对大量样本进行检测的ELISA[107]。使用相同的、含有所有21 个KIV样基序的 apo（a）校正两种ELISA。使用基准试剂测定校准品的脂蛋白（a）含量，以纳摩尔每升（nmol/L）表示每升血浆中脂蛋白（a）颗粒的数量。正如所预测的那样，如果样本的apo（a）大小与测定校准品的apo（a）大小一致，两种ELISA方法得到的检测值非常相近，但是，与使用9型KIV特异性抗体获得的检测值相比，使用apo（a）2 KIV特异抗体对标本进行检测时，如果标本中脂蛋白（a）的KIV重复数目多于21个，标本的脂蛋白（a）值会被高估，如果标本中脂蛋白（a）的KIV重复数目少于21个，标本的脂蛋白（a）值则会被低估。基于抗9型KIV单克隆抗体的ELISA已在大量的个体中得到了验证，并被用作脂蛋白（a）检测标准化的参考方法。

为了使不同脂蛋白（a）测试方法得到的检测值具有可比性，就脂蛋白（a）参考品的研发进行了大量的工作。根据国际临床化学和实验室医学联盟（International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine，IFCC）脂蛋白（a）工作组的分析，一种冻干混合血清制剂被选作脂蛋白（a）的二级标准物质[106]。通过国立卫生研究院/国内心、肺、血液研究所同盟与IFCC脂蛋白（a）工作组合作，使



用一种共同认可的、前述的抗apo（a）9型KIV单克隆抗体并利用纯化脂蛋白（a）制剂校正过的参考方法指定了IFCC二级标准物质的目标值[105]。IFCC制剂已被证明具有极佳的稳定性和可替代性，已被世界卫生组织（WHO）生物学标准化委员会接受作为"WHO/IFCC脂蛋白（a）免疫学检测第一国际参考试剂[108]。"这代表了全世界脂蛋白（a）检测系统校正共识的成就，已被建议在不同的人群中通过检测脂蛋白（a）的摩尔浓度确定CHD风险增加个体的脂蛋白（a）阈值[19]。在不同检测方法学中亚型大小偏差的问题仍有待于解决；这可能需要开发全范围大小的脂蛋白（a）亚型以用于检测试剂的校正，纠正特定检测的固有偏差（请见后文）。

为了评价市售的脂蛋白（a）免疫学检测试剂的性能，研究人员使用IFCC参考制剂检测各种检测试剂的校正品，赋予其一个标准值[105]。在22个被评价的脂蛋白（a）检测系统中，10个为比浊法，6个为浊度分析，2个是基于荧光的方法，1个为电免疫扩散，1个为ELISA。大多数方法使用抗apo（a）多克隆抗体检测脂蛋白（a）。对22个被评价的检测系统进行统一的校正后，使用这些检测系统对30份冻存标本中的脂蛋白（a）进行检测，被检标本中脂蛋白（a）浓度和apo（a）大小涵盖参考方法的测量范围。多数被评价系统均观察到了显著的 apo（a）大小依赖性偏差。其中的三个系统此偏差最小，只有一个系统在全apo（a）大小范围内与参考方法具有高度一致性[105]。尽管使用了共同的参考制剂，但不同方法未检测出一致的脂蛋白（a）值。这清楚说明，在不同的方法中apo（a）亚型大小对脂蛋白（a）检测浓度影响不同。

为了克服脂蛋白（a）检测方法的亚型大小依赖性进行了多项研究。不使用连续稀释单一校正品，而使用5份含有全部大小、合适浓度的新鲜-冻存标本校正可被apo（a）大小差异影响的apo（a）比浊测试[19]。在大量的样本中平行使用初始的测试校正品和5样本校正品进行分析。在使用基础试剂校正品时观察到一致的apo（a）大小依赖性偏差。相比之下，使用5种独立样本进行校正测试时，测得的结果与参考方法［使用直接抗apo（a）9型KIV单克隆抗体的ELISA；参见前文］测得的结果具有很好的可比性[19]。尽管这种方法有望提高测试的准确性，但是在不同的方法中或不同的样本中的其有效性可能不同。因此，要将这种方法用于测试标准化还需要使用多种方法和大规模、能很好代表一种和两种apo（a）亚型的样本进行进一步的评价。

在建立脂蛋白（a）一级对照标准品上已经取得了进步。特别是Edelstein及其同事和Scanu及其同事检测了冷冻和冻干脂蛋白（a）对其免疫学特性的影响，建立了用作一级对照品的纯化脂蛋白（a）的保存方法[109,110]。脂蛋白（a）在适当的冻存剂存在的情况下冻干，然后重悬，与初始材料相比其化学和生物学特性无明显改变。而且，重悬后的冻干品与初始材料相比，其免疫学特性未发生改变，看起来可满足用作一级对照标准品的所有要求[110]。

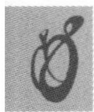
非基于免疫学的脂蛋白（a）检测方法

通过检测脂蛋白（a）中的胆固醇成分的含量定量血浆脂蛋白（a）的浓度可能是一种可以绕过上述免疫化学问题的方法。早期的方法利用连续的脂蛋白类分析，利用超速离心或凝集素亲和色谱法将脂蛋白（a）从其他脂蛋白中分离出来，然后利用酶学测定检测脂蛋白（a）中的胆固醇[111,112]。最近的一个方法是先将血浆进行电泳，然后用原位酶学测定和光密度测定检测脂蛋白（a） 胆固醇[13]。重要的是，用于清除可能在凝胶上与脂蛋白（a）重叠的β极低密度脂蛋白的超速离心步骤并不影响测定的结果[113]。比较脂蛋白（a）胆固醇与脂蛋白（a）质量的临床重要性仍需要进一步的研究来确定。

脂蛋白（a）检测方法的准确性对解读脂蛋白（a）测量值的影响

大多数的临床研究都使用受apo（a）大小异质性影响的检测方法对脂蛋白（a）的浓度进行检测。因此，要验证这些研究的结论需要基于这样一个假设，即：这些研究中病例组和对照组的apo（a）亚型分布相同，借此将方法造成的脂蛋白（a）值被高估或低估对观察到的病例和对照间存在的差异或无差异的影响最小化。尽管这是一个很重要的问题，但少有研究对方法的不准确性对临床数据解读的影响进行评价。

Marcovina及其同事检测了2940份从Framingham研究第五个周期收集的样本的脂蛋白（a）浓度（使用前面描写的参考方法）和apo（a）亚型大小[19]。其他的实验室对在同一周期的2556样本的脂蛋白（a）浓度使用比浊法进行了检测，还用市场可以买到的



ELISA试剂盒对同一周期的2662的脂蛋白（a）浓度进行了检测。由于使用的检测方法不同，5%～15%的标本被错分入危险较高组（假阳性），同时约有1%的受试者被错分入无危险组（假阴性）。比浊法错误分类的主要原因是根据样本中apo（a）的大小高估或低估了脂蛋白（a）值；这可归因于测定校正品中apo（a）较小，但普通人群中大于校正品的apo（a）样本较多。相比之下，ELISA方法造成假阳性的主要原因不是由于样本中apo（a）的大小。实际上，这种ELISA观察到的脂蛋白（a）值有高度变异性。此外，冻存样本的检测值通常比新鲜样本的检测值高，但每个样本的升高程度不同。这些发现明显提示，除了要对每个测试的apo（a）大小异质性的敏感性进行评价外，还要对每个测试进行适当的优化，只有这样才能做到测试的标准化[19]。

在一项独立的研究中，Marcovina及其同事直接比较了ELISA参考方法和市售的基于乳胶的比浊法在参与内科医生健康研究的男性中预测心绞痛的能力[19,78]。同时在不同实验室使用ELISA参考方法和比浊法检测Apo（a）亚型大小和血浆脂蛋白（a）。所分析的标本来自于195例后来发生心绞痛的研究参与者以及与其年龄、吸烟相匹配的无已知血管性疾病的对照者。参考ELISA方法检测病例组的基线脂蛋白（a）的中位数浓度约比对照组高35%（P=0.02）。此外，脂蛋白（a）与患者的心绞痛危险性增加相关，在校正脂质危险因素后这种相关性增强。但是，市售的脂蛋白（a）检测试剂测得的病例组和对照组间的脂蛋白（a）中位数浓度没有显著性差异，脂蛋白（a）与心绞痛没有显著的相关性。比浊法测定的极高的脂蛋白（a）值（高于对照组的第95个百分位数）是心绞痛的预测指标，虽然相对危险性没有使用参考方法获得的那样强。这些结果说明使用适合的和标准化的方法进行风险评估、解读临床结果非常重要。

降血浆脂蛋白（a）的策略

血浆脂蛋白（a）对传统降LDL的药物和非药物治疗相对耐受。这与此前的血浆脂蛋白（a）浓度主要由其编码基因决定的报道相一致（参见本章此前的血浆脂蛋白（a）浓度测定）。但是也有研究发现，在进行介入手术时或肾病、控制不良的糖尿病等疾病状态下患者的血浆脂蛋白（a）浓度升高（参见Marcovina和Koschinsky的综述）[114]。LDL清除或脂蛋白（a）的清除可将脂蛋白（a）浓度降低50%或以上[115,116]。但是，这种方法费用很高，通常只用于家族性高胆固醇血症的患者。

高剂量的烟酸、L-肉毒碱（2 g/d）、抗坏血酸（3 g/d）、盐酸-L-赖氨酸（3 g/d）等被报道具有降低血浆脂蛋白（a）浓度的作用[117-119]。烟酸具有温和的、相对稳定的降脂蛋白（a）作用，最近上市的缓释型烟酸既保持了药物的有效性又减少了药物的面部潮红、肝毒性等副作用从而使用烟酸对血浆脂蛋白（a）浓度进行干预变得可行[120]。

已有研究表明多种不同激素具有调节血浆脂蛋白（a）浓度的作用。雄性激素，比如达那唑和7-甲异炔诺酮，被报道可显著降低血浆脂蛋白（a）的浓度[121-123]，雌激素被报道可将血浆脂蛋白（a）浓度降低50%[124]。他莫昔芬和雌激素均可显著降低绝经妇女的血浆脂蛋白（a）的浓度[125]。

关于他汀对血浆脂蛋白（a）浓度作用的报道不甚一致。有研究发现，血胆固醇水平升高的患者接受辛伐他汀治疗后患者的血浆脂蛋白（a）浓度有轻度升高[126]，接受阿托伐他汀治疗的患者血浆脂蛋白（a）的浓度升高了36%[127]。对脂质水平影响的比较研究（Comparative Effects on Lipid Levels，COMPELL）的结果表明无论是辛伐他汀/依折麦布连用还是单独使用瑞舒伐他汀对患者进行为期12周的治疗均可显著降低患者的血浆脂蛋白（a）浓度；无论瑞舒伐他汀还是阿托伐他汀与烟酸连用均可降低患者的血浆脂蛋白（a）的浓度[128]。其他研究曾报道使用普伐他汀并不影响脂蛋白（a）浓度，但发现使用氟伐他汀可显著降低血浆脂蛋白（a）的浓度[129,130]。一项大规模的队列研究发现，阿托伐他汀或辛伐他汀治疗6周均可使患者的血浆脂蛋白（a）浓度呈中等程度的降低，且具有统计学显著意义[131]。显然，需要利用大规模的队列研究进行进一步的分析以确定基线浓度的脂蛋白（a）和apo（a）亚型大小对他汀效果的影响，以明确他汀对血浆脂蛋白（a）浓度的影响。此外，需要进行机制研究以明确他汀治疗调节血浆脂蛋白（a）浓度的分子基础。

在70名患有动脉粥样硬化性疾病患者中进行的一项研究发现，阿司匹林治疗（81 mg/d）可以降低患者的血清脂蛋白（a）浓度[132]。有趣的是，血浆脂蛋白（a）浓度高的患者血浆脂蛋白（a）浓度的降低更为明显而与apo（a）亚型大小无关。推测是由于阿

司匹林治疗后基线apo（a）基因转录水平较高的患者的apo（a）基因转录水平降低幅度较大。显然需要在大规模的患者人群中验证这些有趣的发现，阿司匹林影响apo（a）基因转录的机制也需要进一步分析。

与血浆LDL不同，血浆脂蛋白（a）对饮食控制和运动相对耐受。但是，一项在基线血浆脂蛋白（a）浓度升高的肥胖妇女中进行的研究发现，进行低热量饮食同时进行减重的患者脂蛋白（a）浓度显著降低[133]。在特定的食物对血浆脂蛋白（a）浓度的作用方面，一项随机交叉研究报道富含单不饱和脂肪的杏仁粉可显著降低受试者的血浆脂蛋白（a）浓度[134]；Ginsberg及其同事报道减少饱和脂肪摄入的个体的血浆脂蛋白（a）浓度显著升高[135]；这些研究结果支持脂肪摄入可能会影响血浆脂蛋白（a）的浓度。有趣的是，Meinertz与其同事证明从乙醇提取出的（非乙醇）豆蛋白能显著降低血浆脂蛋白（a）浓度[136]。值得注意的是，这些干预方式同时也对血浆LDL胆固醇和甘油三酯浓度具有有益的影响；分离出能够特异性降低血浆脂蛋白（a）浓度的药物将为前瞻性评价降低血浆脂蛋白（a）浓度的作用提供了有力的手段。这将允许直接评价血浆脂蛋白（a）浓度在动脉粥样硬化危险中的作用。

NIH工作组现已建立了多个脂蛋白（a）检测指南（总结在表11-2），这些指南将有助于对在不同人群中进行的脂蛋白（a）的研究进行比较，将有助于使脂蛋白（a）检测达到严格的临床标准（参见下一部分）。

脂蛋白（a）在临床实践中的建议用途

当前，脂蛋白（a）仍不是一个确定的心血管危险因素，也没有指南建议对脂蛋白（a）进行干预或为降低脂蛋白（a）定义一个适当的临床目标值[19,43]。我们当前对脂蛋白（a）的认识提示：对于脂蛋白（a）浓度升高的某些亚组患者，降低脂蛋白（a）的浓度可能会使其受益，但是如何根据患者的脂蛋白（a）浓度、apo（a）大小、同时存在的其他危险因素确定需要对其脂蛋白（a）进行干预的患者仍缺乏足够的细节。现在还缺乏一种确定的、能够长期有效地降低血浆脂蛋白（a）浓度的药物[18,19]。对脂蛋白（a）代谢认识的缺乏，特别是对其分解代谢通路认识的缺乏为降脂蛋白（a）带来了巨大的挑战。虽然Apo（a）的生成在脂蛋白（a）浓度调节中起主要作用，但apo（a）和apoB-100在细胞外组装形成脂蛋白（a）颗粒阶段也为对脂蛋白（a）浓度进行干预提供了一个可能的靶点[3,137]。同时，在转基因动物和培养细胞系统中进行的研究均提示肝清除通路可能是一个有希望的、对脂蛋白（a）浓度进行干预的靶点（参见Cain及其同事的文章以及这里引用到的文献）[32]。但是，将这些发现外推到人脂蛋白（a）分解代谢时仍需谨慎。

有学者曾提出NCEP ATP Ⅲ治疗指南中定义的脂蛋白（a）等新出现的危险因素在对患者进行精确的危险分类上可能是有用的[43]。目前虽然不建议对普通人群中脂蛋白（a）的浓度进行筛查，但建议对

表 11-2	人群研究和临床实践中脂蛋白（a）检测指南
●	在进行临床和流行病学研究时，必须证实所使用的脂蛋白（a）检测试剂具有不受样本中apo（a）亚型大小的影响产生准确的脂蛋白（a）检测值的能力。
●	因为血液的收集和储存条件可能会影响到脂蛋白（a）检测，因此要建立并遵循严格的血液收集、储存条件。需要确定收集/储存条件对测定的影响。
●	不应以质量来表示脂蛋白（a）值（受脂质和碳水化合物含量影响），应该以nmol/L标志脂蛋白（a）。这允许对不同研究来源的数据进行直接比较。
●	应使用WHO批准的指定浓度为107 nmol/L IFCC二级标准物质作为测定校正的参考点。
●	如果使用对亚型大小敏感的方法进行危险评估，如果样本的检测值>50 nmol/L，应在参考实验室使用已被验证的方法对样本进行再次检测。这样可将因方法不准确造成的错误分类的可能最小化。

apo，载脂蛋白；IFCC，国际临床化学和实验室医学联盟；Lp（a），脂蛋白（a）；WHO，世界卫生组织。



高CHD危险的个体的脂蛋白（a）浓度进行检测，特别是对于那些LDL胆固醇临界升高或apoB水平升高，且对降LDL胆固醇治疗反应差的个体[138]；这些个体可能由于脂蛋白（a）浓度（表 11-3）升高而对降LDL胆固醇治疗反应差。应对脂蛋白（a）浓度高的个体（>30 mg/dl或75 nmol/L；高于第80个百分位数）的可调整危险因素进行强化管理。

表 11-3	需要检测脂蛋白（a）的个体确定
● CHD高危个体：	
● 载脂蛋白B或LDL 胆固醇水平升高	
● CHD家族史	
● 早发心肌梗死但其他危险因素正常	
● 对降LDL胆固醇他汀治疗反应差的个体	

CHD，冠状动脉性心脏病；LDL，低密度脂蛋白。

（乔正国 译）

参考文献

1. Berg K: A new serum type system in man: The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:362–382.
2. Kraft HG, Menzel HJ, Hoppichler F, et al: Changes of genetic apolipoprotein phenotypes caused by liver transplantation. Implications for apolipoprotein synthesis. *J Clin Invest* 1989;83:137–142.
3. Koschinsky ML, Côté GP, Gabel BR, van der Hoek YY: Identification of the cysteine residue in apolipoprotein(a) that mediates extracellular coupling with apolipoprotein B-100. *J Biol Chem* 1993;268:19819–19825.
4. Albers JJ, Kennedy H, Marcovina SM: Evidence that Lp(a) contains one molecule of apo(a) and one molecule of apo B: Evaluation of amino acid analysis data. *J Lipid Res* 1996;37:192–196.
5. Koschinsky ML, Marcovina SM: Structure-function relationships in apolipoprotein(a): Insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:167–174.
6. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al: cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132–137.
7. Lackner C, Cohen JC, Hobbs HH: Molecular definition of the extreme size polymorphism in apolipoprotein(a). *Hum Mol Genet* 1993;2:933–940.
8. van der Hoek YY, Wittekoek ME, Beisiegel U, et al: The apolipoprotein(a) kringle IV repeats which differ from the major repeat kringle are present in variably sized isoforms. *Hum Mol Genet* 1993;2:361–366.
9. Marcovina SM, Hobbs HH, Albers JJ: Relation between number of apolipoprotein(a) kringle 4 repeats and mobility of isoforms in agarose gel: Basis for a standardized isoform nomenclature. *Clin Chem* 1996;42:436–439.
10. Becker L, Cook PM, Wright TG, Koschinsky ML: Quantitative evaluation of the contribution of weak lysine-binding sites present within apolipoprotein(a) kringle IV types 6-8 to lipoprotein(a) assembly. *J Biol Chem* 2004;279:2679–2688.
11. Callow MJ, Rubin EM: Site-specific mutagenesis demonstrates that cysteine 4326 of apolipoprotein B is required for covalent linkage with apolipoprotein(a) *in vivo*. *J Biol Chem* 1995;270: 23914–23917.
12. Sangrar W, Marcovina SM, Koschinsky ML: Expression and characterization of apolipoprotein(a) kringle IV types 1, 2 and 10 in mammalian cells. *Protein Eng* 1993;7:723–731.
13. Scanu AM: Lipoprotein(a). A potential bridge between the fields of atherosclerosis and thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1045–1047.
14. Fless GM, ZumMallen ME, Scanu AM: Physicochemical properties of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) derived from the dissociation of human plasma lipoprotein(a). *J Biol Chem* 1986;261:8712–8718.
15. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, et al: The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994;93: 2758–2763.
16. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, et al: Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1990;90:52–60.
17. Angelin B: Therapy for lowering lipoprotein (a) levels. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:337–341.
18. Anuurad E, Boffa MB, Koschinsky ML, Berglund L: Lipoprotein(a): A unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med* 2006;26:751–772.
19. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: Recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
20. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, et al: Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987;80:458–465.
21. Brunner C, Lobentanz EM, Petho-Schramm A, et al: The number of identical kringle IV repeats in apolipoprotein(a) affects its processing and secretion by HepG2 cells. *J Biol Chem* 1996;271: 32403–32410.
22. White AL, Rainwater DL, Lanford RE: Intracellular maturation of apolipoprotein(a) and assembly of lipoprotein(a) in primary baboon hepatocytes. *J Lipid Res* 1993;34:509–517.
23. Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman et al: Differences in Lp(a) concentrations and apo(a) polymorphs between black and white Americans. *J Lipid Res* 1996;37:2569–2585.
24. Anuurad E, Lu G, Rubin J, et al: ApoE genotype affects allele-specific apo[a] levels for large apo[a] sizes in African Americans: The Harlem-Basset Study. *J Lipid Res* 2007;48:693–698.
25. Chretien JP, Coresh J, Berthier-Schaad Y, et al: Three single-nucleotide polymorphisms in LPA account for most of the increase in lipoprotein(a) level elevation in African Americans compared with European Americans. *J Med Genet* 2006;43: 917–923.
26. Rubin J, Paultre F, Tuck CH, et al: Apolipoprotein(a) genotype influences isoform dominance pattern differently in African Americans and Caucasians. *J Lipid Res* 2002;43:234–244.
27. Berglund L, Ramakrishnan R: Lipoprotein(a). An elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 2219–2226.
28. Paultre F, Pearson TA, Weil HF, et al: High levels of Lp(a) with a small apo(a) isoform are associated with coronary artery disease in African American and White men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2619–2624.
29. Kostner KM, Clodi M Bodlaj G, et al: Decreased urinary apolipoprotein(a) excretion in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Invest* 1998;28:447–452.
30. Sechi LA, Zingaro L, De Carli S, et al: Increased serum lipoprotein(a) levels in patients with early renal failure. *Ann Intern Med* 1998;129:457–461.
31. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, et al: *In vivo* turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71: 1036–1043.
32. Cain WJ, Millar JS, Himebauch AS, et al: Lipoprotein [a] is cleared from the plasma primarily by the liver in a process mediated by apolipoprotein [a]. *J Lipid Res* 2005;46:2681–2691.
33. Kostner KM, Maurer G, Huber K, et al: Urinary excretion of apo(a) fragments. Role in apo(a) catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:905–911.
34. Hrzenjak A, Frank S, Wo X, et al: Galactose-specific asialoglycoprotein receptor is involved in lipoprotein (a) catabolism. *Biochem J* 2003;376:765–771.
35. Floren CH, Albers JJ, Bierman EL: Uptake of Lp (a) lipoprotein by cultured fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1981;102:636–639.



36. Havekes L, Vermeer BJ, Brugman T, Emeis J: Binding of LP(a) to the low-density lipoprotein receptor of human fibroblasts. *FEBS Lett* 1981;132:169–173.
37. Krempler F, Kostner GM, Roscher A, et al: Studies on the role of specific cell surface receptors in the removal of lipoprotein (a) in man. *J Clin Invest* 1983;71:1431–1441.
38. Mbewu AD, Bhatnagar D, Durrington PN, et al: Serum lipoprotein(a) in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia, their relatives, and unrelated control populations. *Arterioscler Thromb* 1991;11:940–946.
39. Utermann G, Hoppichler F, Dieplinger H, et al: Defects in the low-density lipoprotein receptor gene affect lipoprotein (a) levels: Multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86: 4171–4174.
40. Marz W, Beckmann A, Scharnagl H, et al: Heterogeneous lipoprotein (a) size isoforms differ by their interaction with the low-density lipoprotein receptor and the low-density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor. *FEBS Lett* 1993;325:271–275.
41. Rader DJ, Mann WA, Cain W, et al: The low-density lipoprotein receptor is not required for normal catabolism of Lp(a) in humans. *J Clin Invest* 1995;95:1403–1408.
42. Lawn RM: How often has Lp(a) evolved? *Clin Genet* 1996;49:167–174.
43. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults:: Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
44. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, et al: Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* 2006;113:2623–2639.
45. Cheng SW, Ting AC, Wong J: Lipoprotein(a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur Vasc Endovasc Surg* 1997;14:17–23.
46. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, et al: Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2006;37:1407–1412.
47. Peng DQ, Zhao SP, Wang JL: Lipoprotein(a) and apolipoprotein E epsilon 4 as independent risk factors for ischemic stroke. *J Cardiovasc Risk* 1999;6:1–6.
48. Jones GT, van Rij AM, Cole J, et al: Plasma lipoprotein(a) indicates risk for 4 distinct forms of vascular disease. *Clin Chem* 2007;53:679–685.
49. Koschinsky ML: Lipoprotein(a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:389–395.
50. Genest J Jr, Jenner JL, McNamara JR, et al: Prevalence of lipoprotein (a) [Lp(a)] excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1039–1145.
51. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A: Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996;77:1179–1184.
52. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al: A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:1688–1695.
53. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al: Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996;276:544–548.
54. Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H, et al: Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1992;69:1251–1254.
55. Wald NJ, Law M, Watt HC, et al: Apolipoproteins and ischaemic heart disease: Implications for screening. *Lancet* 1994;343:75–79.
56. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, et al: Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1996;271:999–1003.
57. Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, et al: Lipoprotein (a) and coronary heart disease risk: A nested case–control study of the Helsinki Heart Study participants. *Atherosclerosis* 1991;89:59–67.
58. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993;270:2195–2199.
59. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, et al: Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: Meta-analysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998;44:2301–2306.
60. Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082–1085.
61. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al: Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108–1113.
62. Glader CA, Birgander LS, Stenlund H, Dahlen GH: Is lipoprotein(a) a predictor for survival in patients with established coronary artery disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *J Intern Med* 2002;252:27–35.
63. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, et al: Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *J Am Med Assoc* 1995;274:1771–1774.
64. Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al: Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002;163:377–384.
65. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al: Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 519–525.
66. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G: Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:434–439.
67. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006;296:1363–1370.
68. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, et al: Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986;74:758–765.
69. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al: Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: Prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999;100:1154–1160.
70. Paultre F, Tuck CH, Boden-Albala B, et al: Relation of apo(a) size to carotid atherosclerosis in an elderly multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:141–146.
71. Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM: A prospective case–control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:239–245.
72. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, et al: Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation* 1997;95:329–334.
73. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al: Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: Beyond a cholesterol carrier? *Eur Heart J* 2005;26:1633–1639.
74. Ariyo AA, Thach C, Tracy R: Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and mortality in the elderly. *N Engl J Med* 2003;349: 2108–2115.
75. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342: 836–843.
76. Wu HD, Berglund L, Dimayuga C, et al: High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1828–1833.
77. Emanuele E, Peros E, Minoretti P, et al: Significance of apolipoprotein(a) phenotypes in acute coronary syndromes: Relation with clinical presentation. *Clin Chim Acta* 2004;350: 159–165.
78. Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al: Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentrations and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physician's Health Study. *Clin Chem* 2004;50:1364–1371.
79. Rath M, Niendorf A, Reblin T, et al: Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989;9:579–592.



80. Sangrar W, Bajzar L, Nesheim ME, Koschinsky ML: Antifibrinolytic effect of recombinant apolipoprotein(a) *in vitro* is primarily due to attenuation of tPA-mediated Glu-plasminogen activation. *Biochemistry* 1995;34:5151–5157.
81. Marcovina SM, Koschinsky ML: Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: Progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:361–366.
82. O'Neil CH, Boffa MB, Hancock MA, et al: Stimulation of vascular smooth muscle cell proliferation and migration by apolipoprotein(a) is dependent on inhibition of transforming growth factor-beta activation and on the presence of kringle IV type 9. *J Biol Chem* 2004;279:55187–55195.
83. Desmarais RL, Sarembock IJ, Ayers CR, et al: Elevated serum lipoprotein(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1995;91:1403–1409.
84. Pokrovsky SN, Ezhov MV, Il'ina LN, et al: Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1071–1075.
85. Undas A, Stepien E, Tracz W, Szczeklik A: Lipoprotein(a) as a modifier of fibrin clot permeability and susceptibility to lysis. *J Thromb Haemost* 2006;4:973–975.
86. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al: Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001;98:2980–2987.
87. Rand ML, Sangrar W, Hancock MA, et al: Apolipoprotein(a) enhances platelet responses to the thrombin receptor-activating peptide SFLLRN. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1393–1399.
88. Pellegrino M, Furmaniak-Kazmierczak E, LeBlanc JC, et al: The apolipoprotein(a) component of lipoprotein(a) stimulates actin stress fiber formation and loss of cell-cell contact in cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:6526–6533.
89. Allen S, Khan S, Tam S-P, et al: Expression of adhesion molecules by Lp(a): A potential novel mechanism for its atherogenicity. *FASEB J* 1998;12:1765–1776.
90. Schachinger V, Halle M, Minners J, et al: Lipoprotein(a) selectively impairs receptor-mediated endothelial vasodilator function of the human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:927–934.
91. Tsimikas S, Bergmark C, Beyer RW, et al: Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:360–370.
92. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, et al: Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): Short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation* 2004;109:3164–3170.
93. Edelstein C, Pfaffinger D, Hinman J, et al: Lysine-physphatidylcholine adducts in kringle V impart unique immunological and protein pro-inflammatory properties to human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 2003;278:52841–52847.
94. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML: Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: Mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem* 2004;37:333–343.
95. Fan J, Shimoyamada H, Sun H, et al: Transgenic rabbits expressing human apolipoprotein(a) develop more extensive atherosclerotic lesion in response to a cholesterol-rich diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:88–94.
96. Sun H, Unoki H, Wang X, et al. Lipoprotein(a) enhances advanced atherosclerosis and vascular calcification in WHHL transgenic rabbits expressing human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 2002;277:47486–47492.
97. Guerra R, Yu Z, Marcovina S, et al: Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms: No association with coronary artery calcification in the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005;111: 1471–1479.
98. Schneider M, Witztum JL, Young SG, et al: High-level lipoprotein(a) expression in transgenic mice: Evidence for oxidized phospholipids in lipoprotein(a) but not in low-density lipoproteins. *J Lipid Res* 2005;46:769–778.
99. Devlin CM, Lee SJ, Kuriakose G, et al: An apolipoprotein(a) peptide delays chylomicron remnant clearance and increases plasma remnant lipoproteins and atherosclerosis *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1704–1710.
100. Kitajima S, Jin Y, Koike T, et al: Lp(a) enhances coronary atherosclerosis in transgenic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* 2007;193:269–276.
101. Kang C, Dominguez M, Loyau S, et al: Lp(a) particles mold fibrin-binding properties of apo(a) in size-dependent manner: A study with different-length recombinant apo(a), native Lp(a), and monoclonal antibody. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1232–1238.
102. Anglés-Cano E, de la Peña Díaz A, Loyau S: Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). *Ann N Y Acad Sci* 2001;936: 261–275.
103. Knapp JP, Herrmann W: *In vitro* inhibition of fibrinolysis by apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) is size- and concentration-dependent. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1013–1019.
104. Baldo G, Giunco S, Kontothanassis D, et al: Different apoprotein(a) isoform proportions in serum and carotid plaque. *Atherosclerosis* 2007;193:177–185.
105. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al: Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem* 2000;46:1956–1967.
106. Tate JR, Berg K, Couderc R, et al: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Standardization Project for the Measurement of Lipoprotein(a). Phase 2: selection and properties of a proposed secondary reference material for lipoprotein(a). *Clin Chem Lab Med* 1999;37: 949–958.
107. Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, et al: Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem* 1995;41: 246–255.
108. Dati F, Tate JR, Marcovina SM, Steinmetz A: First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay—Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med* 2004;42: 670–676.
109. Edelstein C, Hinman J, Marcovina S, Scanu AM: Properties of human free apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) after either freezing or lyophilization in the presence and absence of cryopreservatives. *Anal Biochem* 2001;288:201–208.
110. Scanu AM, Hinman J, Pfaffinger D, Edelstein C: Successful utilization of lyophilized lipoprotein(a) as a biological reagent. *Lipids* 2004;39:589–593.
111. Kulkarni KR, Garber DW, Marcovina SM, Segrest JP: Quantification of cholesterol in all lipoprotein classes by the VAP-II method. *J Lipid Res* 1994;35:159–168.
112. Seman LJ, Jenner JL, McNamara JR, Schaefer EJ: Quantification of lipoprotein(a) in plasma by assaying cholesterol in lectin-bound plasma fraction. *Clin Chem* 1994;40:400–403.
113. Baudhuin LM, Hartman SJ, O'Brien JF, et al: Electrophoretic measurement of lipoprotein(a) cholesterol in plasma with and without ultracentrifugation: Comparison with an immunoturbidimetric lipoprotein(a) method. *Clin Biochem* 2004;37: 481–488.
114. Marcovina SM, Koschinsky ML: Lipoprotein(a): Structure, measurement and clinical significance. In Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH (eds): Handbook of Lipoprotein Testing, 2nd ed. Washington, DC, AACC Press, 2000, pp 345–385.
115. Armstrong VW, Schleef J, Thiery J, et al: Effect of HELP-LDL-apheresis on serum concentrations of human lipoprotein(a): Kinetic analysis of the post-treatment return to baseline levels. *Eur J Clin Invest* 1989;19:235–240.
116. Pokrovsky SN, Adamova I, Afanasieva OY, Benevolenskaya GF: Immunosorbent for selective removal of lipoprotein(a) from human plasma: *in vitro* study. *Artif Organs* 15:136–140, 1991.
117. Crouse JR III: New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: New considerations in the use of an old drug. *Coron Artery Dis* 1996;7:321–326.
118. Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, et al: L-carnitine reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients with hyper Lp(a). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:247–251.
119. Dalessandri KM: Multiple methods for reduction of lipoprotein(a). *Atherosclerosis* 2002;163:409–410.
120. McCormack PL, Keating GM: Prolonged-release nicotinic acid: A review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005;65:2719–2740.



121. Crook D, Sidhu M, Seed M, et al: Lipoprotein Lp(a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid. *Atherosclerosis* 1992;92:41–47.
122. Haenggi W, Riesen W, Birkhaeuser MH: Postmenopausal hormone replacement therapy with tibolone decreases serum lipoprotein(a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31: 645–650.
123. Rymer J, Crook D, Sidhu M, et al: Effects of tibolone on serum concentrations of lipoprotein(a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1993;128:259–262.
124. Henriksson P, Angelin B, Berglund L: Hormonal regulation of serum Lp(a) levels. Opposite effects after estrogen treatment and orchidectomy in males with prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1992;89:1166–1171.
125. Shewmon DA, Stock JL, Rosen CJ, et al: Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1586–1593.
126. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al: Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106:1447–1452.
127. Dujovne CA, Harris WS, Altman R, et al: Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 2000;85: 350–353.
128. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, et al: Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis* 2007;192:432–437.
129. Cobbaert C, Jukema JW, Zwinderman AH, et al: Modulation of lipoprotein(a) atherogenicity by high-density lipoprotein cholesterol levels in middle-aged men with symptomatic coronary artery disease and normal to moderately elevated serum cholesterol. Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1491–1499.
130. Duriez P, Dallongeville J, Fruchart JC: Lipoprotein(a) as a marker for coronary heart disease. *Br J Clin Pract* 1996;77A: 54–61.
131. Gonbert S, Malinsky S, Sposito AC, et al: Atorvastatin lowers lipoprotein(a) but not apolipoprotein(a) fragment levels in hypercholesterolemic subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2002;164:305–311.
132. Akaike M, Azuma H, Kagawa A, et al: Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem* 2002;48:1454–1459.
133. Kiortsis DN, Tzotzas T, Giral P, et al: Changes in lipoprotein(a) levels and hormonal correlations during a weight reduction program. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:153–157.
134. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al: Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: Blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: A randomized, controlled, crossover trial. *Circulation* 2002;106:1327–1332.
135. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al: Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: The DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:441–449.
136. Meinertz H, Nilausen K, Hilden J: Alcohol-extracted, but not intact, dietary soy protein lowers lipoprotein(a) markedly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:312–316.
137. White AL, Lanford RE: Biosynthesis and metabolism of lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1995;6:75–80.
138. Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, et al: Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:373–381.

第 12 章

遗传性和继发性血脂异常病因的临床评价

Neil J. Stone

当患者出现总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）和高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇浓度异常时，应该考虑遗传性或家族性原因并在初诊时排除继发性原因（表 12-1）。

如果患者早发冠心病（coronary heart disease，CHD）或出现复发性胰腺炎，应怀疑患者存在某种潜在的遗传性脂质/脂蛋白紊乱。应怀疑由继发性原因引起的脂质异常的情况包括[1]：

- 新发或进行性加重的脂质异常但无脂质紊乱家族史者
- 脂质紊乱已得到控制的患者出现血脂谱恶化时
- 难治性脂质紊乱
- 中度脂质紊乱转变为急性重型脂质紊乱时

证实遗传性脂质异常并不意味着临床医生应该放弃寻找患者的获得性或继发性高脂血症原因。遗传性脂质紊乱和获得性原因引起的脂质异常同时发生不仅可引起CHD危险相关的重症脂质异常，还可引起富含甘油三酯的脂质紊乱、急性复发性胰腺炎（表 12-2）[2]。

下面的病例说明了饮食、药物、疾病是怎样相互作用引起脂质异常的。一个2型糖尿病患者因腹部不适到急诊科就诊，其血浆甘油三酯水平为2240 mg/dl。该患者的糖尿病控制不良（近期血红蛋白浓度 A1c为9%），因为该患者在使用他汀治疗脂质异常时曾报告肌肉疼痛，他的私人医生最近开始对其进行胆酸结合树脂治疗。该患者具有代谢综合征指征：体重指数（body mass index，BMI）32 kg/m^2、腰围42英寸、临界高血压。患者承认具有久坐的生活方式和不良的饮食习惯并在过去的2年里体重增加。在对患者显著升高的甘油三酯进行了贝特药物治疗，并严格控制其饮食的同时，也应注意到该患者高热量、高糖、高饱和脂肪、高顺式脂肪饮食的影响，2型糖尿病控制不良，并正在接受胆酸结合树脂的治疗。患者被要求接受营养专家提供的饮食指导，并开始进行胰岛素治疗以控制血糖，同时终止胆酸结合树脂治疗后，患者的脂质及临床状况得到了显著改善。

在使用考来替泊和考来烯胺等胆酸结合树脂类药物降低LDL胆固醇时应特别注意，由于此类药物能够升高甘油三酯的浓度，不能用于甘油三酯浓度高于500 mg/dl的患者。有一点需要强调，血浆甘油三酯浓度的升高很少伴随血浆LDL胆固醇水平升高。一项研究发现，血浆甘油三酯浓度高于500 mg/dl的患者中只有 5%的患者同时发生血浆LDL胆固醇水平升高，而血浆甘油三酯浓度高于1000 mg/dl的患者中同时发生血浆胆固醇水平升高的患者人数为零[3]。这说明血浆甘油三酯升高的患者的胆固醇主要在极低密度脂蛋白（very low-density



表 12-1	在对高脂血症患者开始进行治疗之前需要考虑的因素
A. 遗传性? 考虑脂质/脂蛋白是否显著异常（高于或低于第5个百分位数）；筛查家族	
1. LDL 胆固醇明显紊乱 a. 单基因的* b. 多基因的	
2. 甘油三酯异常紊乱†	
3. 低或异常的HDL 胆固醇水平‡	
4. 甘油三酯明显升高（家族性高乳糜微粒血症）†	
B. 存在继发性原因?（4D）	
1. 饮食：饱和脂肪、顺式脂肪、饮食胆固醇、碳水化合物摄入过多（>60%）、乙醇、体重增加	
2. 药物（非完整列表）：糖皮质激素类、雌激素、孕激素、合成类固醇、蛋白酶抑制剂、维A酸、他莫昔芬、环孢素、西罗莫司、非典型抗精神病药物、带有有害作用的调脂药物（鱼油、升高LDL胆固醇的贝特类药物和树脂可以升高甘油三酯浓度；噻唑烷二酮类药物和贝特类药物可以降低HDL 胆固醇）	
3. 疾病：阻塞性肝病、肾病、慢性肾病、人类免疫缺陷病毒感染、系统性红斑狼疮	
4. 代谢紊乱：甲状腺功能减退、糖尿病（2型糖尿病）、妊娠、代谢综合症、更年期	
C. 合并遗传性和继发性原因？	

*可能有肌腱黄色瘤；可能有破损性/结节性黄色瘤。
†可能有视网膜脂血症，破损性黄色瘤，肝大。
‡并非所有HDL胆固醇水平降低都具有致病性（如载脂蛋白 A1 Milano）。HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白

lipoprotein，VLDL）和乳糜微粒（chylomicron，CM）中，患者进行饮食治疗、改变生活方式、进行贝特类药物治疗、食用鱼油和（或）烟酸的效果应优于进行主要作用于LDL胆固醇的他汀和胆酸结合树脂类药物治疗。他汀是治疗血浆LDL胆固醇水平升高的药物，但是对于甘油三酯浓度高于800 mg/dl的患者，不应考虑将其作为一线治疗药物。

经常不能很好理解的是，在某些情况下，用于改善脂质状况的饮食和药物治疗却引起脂质的恶化。比如，饲喂研究表明，当饮食中胆固醇的摄入少于总能量的25%时，血浆甘油三酯浓度升高、HDL胆固醇水平降低[4]。因此，2001年的国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III，NCEP ATP III）建议饮食中脂肪的摄入应该在总热量的25%～35%，不应低于这个水平[5]。对于血浆胆固醇和甘油三酯水平同时升高的患者，进行贝特和鱼油胶囊治疗能降低甘油三酯却会引起患者LDL胆固醇水平的升高。如前所述，由于胆酸结合树脂（考来烯胺和考来替泊）能加重高甘油三酯血症，因此，患有高甘油三酯症的患者应避免使用此类药物。最后，单独使用贝特或与四氢噻唑联合使用对患有2型糖尿病的高甘油三酯血症的患者进行治疗时，在极少数的情况下会引起患者的HDL胆固醇水平显著降低，需终止治疗[6]。因此，对治疗反应不佳的脂质紊乱患者应考虑到饮食控制和药物治疗的副作用。

患者病史和体格检查结果可能有助于解释患者脂蛋白水平的异常。同时对于需要进行治疗的高脂血症患者应进行基础的实验室检查，以确定这些患者无潜在的可治疗的继发性病因（相关信息请参见表12-3）。

我们可以使用一种很有用的助记法，4 D。这是有助于记住高脂血症的4个继发性原因[1]。这4D分别代表：

- 饮食（Diet）
- 药物（Drug）
- 代谢紊乱（Disorders of metabolism）
- 疾病（Disease）

表 12-2 遗传性和继发性原因同时存在时患者可能出现的临床状况

遗传性紊乱	继发性原因	临床状况
家族性高胆固醇血症	甲状腺功能减退	难治低密度脂蛋白胆固醇；他汀诱发肌炎的风险升高
家族性混合性高脂血症（Ⅲ型 高脂血症）	甲状腺功能减退、肥胖	代谢性原因在纯合型载脂蛋白 E_2/E_2患者中引起临床表现
家族性高甘油三酯血症	子宫切除术激素治疗（雌激素）、乙醇摄入过量、高脂饮食和体重增加	乳糜微粒综合征和急性胰腺炎



表 12-3 确定脂质异常继发性原因的实验室检查

实验室检查	继发性紊乱	脂质、脂蛋白	注释
TSH	甲状腺功能减退	LDL胆固醇水平升高、甘油三酯浓度升高、载脂白E_2/E_2患者出现Ⅲ型高脂血症表型、乳糜微粒过多	由于甲状腺功能减退影响LDL受体表达和富含甘油三酯脂蛋白的代谢，因此在对脂质紊乱开始进行药物治疗前排除甲状腺功能减退非常重要
尿检	肾病综合征	LDL 胆固醇升高	对与血压升高的水肿患者应考虑肾病综合征
FBS	2型糖尿病	伴有甘油三酯浓度升高、HDL 胆固醇水平降低、致密小LDL的致动脉粥样化性血脂异常	如果空腹血糖升高（100～125 mg/dl）应考虑进行2小时葡萄糖耐量试验，以确定患者是否发生葡萄糖耐量受损（>140 mg/dl）或患有糖尿病（>200 mg/dl）
肝功能指数		阻塞性肝病	碱性磷酸酶/胆红素水平升高是发生胆道阻塞/ /胆汁淤积的标志物，肝功能指数是进行调脂药物治疗的一个有用基线

DM，糖尿病；FBS，空腹血糖；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；TG，甘油三酯；TSH，促甲状腺素。

表12-4至12-6 列出了4 D及其对LDL 胆固醇水平、甘油三酯水平、HDL胆固醇水平的影响。

引起继发性脂质/脂蛋白异常的饮食因素

引起低密度脂蛋白胆固醇水平升高的饮食因素

高饱和脂肪和高顺式脂肪酸饮食能升高血浆LDL 胆固醇水平[5]。尽管体重增加引起胰岛素抵抗时主要的脂质/脂蛋白改变是血甘油三酯浓度升高，HDL胆固醇水平降低，但也可引起LDL 胆固醇水平升高（参见下一部分）。进行富含豆类、坚果、种子、全麦、水果、蔬菜饮食的个体的胆固醇水平较低[7]（更为全面的讨论请参见第19章）。

引起甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇水平恶化的饮食/生活方式因素

在普通人群中导致甘油三酯浓度升高的主要原因包括：超重、肥胖、缺乏体力活动、吸烟、高碳水化合物饮食（超过摄入总能量的60%）和乙醇摄入过量[6]。除乙醇摄入过量外，这些因素均可同时引起HDL 胆固醇水平降低[8]。在许多个体中， HDL 胆固醇水平的下降与甘油三酯浓度和脂蛋白残粒浓度升高有关。HDL胆固醇水平低通常和致密小LDL颗粒相关[5-9]。甘油三酯水平升高、HDL 胆固醇水平降低、致密小LDL胆固醇水平升高被称为致动脉粥样硬化性

表 12-4 低密度脂蛋白胆固醇水平升高的继发性原因*

LDL胆固醇水平	继发性因素/习惯	疾病	药物
轻度升高	饱和脂肪摄入增加 顺式脂肪酸摄入增加 体重增加	亚临床甲状腺功能减退 神经性厌食症（胆固醇水平升高）	环孢素 罗格列酮 贝特类药物† ω-3脂肪酸† 乙胺碘呋酮 高剂量氯噻酮 氢氯噻嗪
中至重度升高（>280mg/dl）	一些个体对饮食非常敏感，LDL胆固醇能升高至≥100 mg/dl	妊娠（每个阶段均升高，在妊娠晚期达到最高） 甲状腺功能减退 阻塞性肝病 肾病	环孢素

*表中所列并非全部原因；此表对临床医师可能有用。

†当个体患有复合高脂血症并给予这些降甘油三酯（极低密度脂蛋白）的调脂药物时，低密度脂蛋白（LDL） 胆固醇升高。



表 12-5 甘油三酯升高的继发性原因*

甘油三酯水平	继发性因素/习惯	疾病	药物
临界升高（150～199 mg/dl）	超重、肥胖 缺乏体力活动 吸烟 乙醇摄入过量 高碳水化合物摄入（超过总能量的60%）	参见下文	参见下文
升高（200～499 mg/dl）	同上	糖尿病、慢性肾衰、肾病综合征、Cushing病、脂肪营养不良、系统性红斑狼疮（罕见） HIV 妊娠（每个阶段均升高）	口服雌激素（非经皮）他莫昔芬、皮质类固醇、β受体阻断剂（包括滴眼液）、维A酸类、治疗AIDS的蛋白酶抑制剂（特别是利托那韦）、胆酸结合树脂，西罗莫司
极高（≥500 mg/dl）	同上（只有以上因素并不足够，需要药物/疾病或遗传性因素）	上述疾病和T细胞淋巴瘤相关脂膜炎	上述疾病合并遗传性脂质异常 门冬酰胺酶联合强的松治疗白血病

*表中所列并非全部原因；此表对执业医师可能有用。
AIDS，获得性免疫缺陷综合征；HIV，人类免疫缺陷病毒；TG，甘油三酯。

表 12-6 临床高密度脂蛋白胆固醇水平降低的继发性原因*

HDL胆固醇水平	继发性因素/习惯	疾病	药物
女性<50 mg/dl；男性<40 mg/dl	超重、肥胖、 缺乏体力活动 吸烟、高碳水化合物摄入（超过总能量的60%）	参见下文	孕激素、雄激素、β受体阻断剂（包括滴眼液）
<30 mg/dl		常见的杂合型遗传性 HDL 胆固醇水平降低	
<10 mg/dl		常见的纯合型遗传性 HDL 胆固醇水平降低	雄激素、非诺贝特和噻唑烷二酮类药物不良反应

*表中所列并非全部原因；此表对临床医师可能有用。
HDL，高密度脂蛋白。

血脂异常，通常见于具有其他代谢性危险因素的个体[5]。这一点非常重要，因为具有代谢性危险因素而CHD风险升高的个体，其LDL胆固醇水平可以正常或只是轻微升高。实际上，对于这种情况，甘油三酯/HDL 胆固醇比值升高可视为一个胰岛素抵抗信号[10]，尽管在具有同样比值的黑人患者中并不存在这种关系[11]。

随着全球肥胖人口的增多，代谢综合征的出现和2型糖尿病发病率的升高使专家开始重新考虑饮食中碳水化合物的质和量[12]。因为摄入过多的碳水化合物同样可以降低HDL胆固醇，合理的碳水化合物饮食要求减少低纤维、精细碳水化合物食物，添加糖、高果糖浆甜食的摄入，并增加水果、蔬菜、全谷物和脱脂乳制品的摄入。基于食物频率调查问卷的大型护士健康研究数据表明，高膳食生糖负荷和CHD风险升高相关[13]。作者们认为：在妇女中，低碳水化合物、高蛋白、高脂肪饮食和CHD风险升高无关，建议摄入蔬菜来源的脂肪和蛋白质以降低总碳水化合物的摄入。

通过饮食控制和锻炼减重能使血浆甘油三酯水平轻至中度降低，HDL胆固醇和HDL_2水平显著升高以及致密小LDL水平下降[14]。糖尿病预防项目研究发现，生活方式强化干预预防糖尿病比二甲双胍治疗更有效，生活方式强化干预组患者血清甘油三酯水平下



降同时伴随有HDL 胆固醇水平的升高和LDL颗粒增大[15]。

高频率、中等程度的有氧运动（每周有5～7天进行30分钟的运动）可以改善心肺功能状况[16]。通过增加体力活动但不限制热量摄入可降低减肥的男性发生肥胖（特别是腹型肥胖）和胰岛素抵抗的概率[17]。应强调减少内脏脂肪，因为皮下吸脂不能改善脂质、药物性高血压和血糖等代谢性指标[18]。

重型高甘油三酯血症患者的饮食因素

重型高甘油三酯血症患者很可能具有潜在的遗传性原因，高脂饮食或乙醇摄入能使患者的病情加重。如果重型高甘油三酯血症患者具有乳糜微粒综合征（视网膜脂血症、破损黄色瘤、血浆甘油三酯浓度超过2500 mg/dl），则属于胰腺炎高危患者，可能需要入院治疗，特别是出现腹部不适时。需要注意的是这些患者发生胰腺炎时其淀粉酶水平可能正常，可能需要使用CT或MRI进行辅助诊断[1]。

引起脂质/脂蛋白的异常的疾病

胰岛素抵抗和糖尿病

如前所述，患有“致动脉粥样硬化性血脂异常”患者的含载脂蛋白B的脂蛋白水平、VLDL残粒以及小LDL颗粒水平升高，HDL 胆固醇水平降低[19]。此种血脂异常在胰岛素抵抗时常见，与利用葡萄糖合成脂肪酸增加、脂肪组织脂解释放甘油三酯导致肝生成大VLDL颗粒过多相关[20]。这引起血浆甘油三酯浓度升高，通过胆固醇酯转运蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）介导的交换过程引起HDL胆固醇、apoA-I水平降低、致密小LDL颗粒水平升高。2型糖尿病患者血浆HDL 水平降低的典型表现为HDL_{2b}水平降低而较小而密的HDL_{3b}和HDL_{3c}绝对水平或相对水平升高[21]。

发生胰岛素抵抗的主要原因包括遗传易感性和环境的影响，如久坐的生活方式和肥胖[22]。尽管胰岛素抵抗常见于腰围增大和高甘油三酯血症的患者[23]，但是也有一些例外。比如，致动脉粥样硬化性血脂异常的南亚妇女即使其发生胰岛素抵抗，其腰围可能并不增大，说明遗传性因素在胰岛素抵抗中具有很强的作用[24]。同样，利用胰岛素钳夹检查甘油三酯浓度在110～149 mg/dl的黑人患者（NCEP ATP III正常参考范围内）存在有胰岛素抵抗，而在非黑色人种中出现胰岛素抵抗的甘油三酯浓度为150 mg/dl或更高[25]。

因此，应检测高脂血症患者的腰围、血压、空腹血糖，以确定其是否具有代谢综合征和2型糖尿病。尽管他汀治疗可以降低升高的LDL胆固醇，改变生活方式对于改善代谢性危险因素亦很重要。实际上，对于具有代谢性危险因素的个体，特别是对于那些处于糖尿病前期阶段的患者，改变生活方式甚至比使用二甲双胍能更有效地预防2型糖尿病。糖尿病预防项目研究中，接受生活方式强化干预治疗的葡萄糖耐量受损者的甘油三酯水平显著低于接受安慰剂或二甲双胍治疗的葡萄糖耐量受损者。尽管所有治疗组患者的LDL胆固醇水平相近，生活方式强化干预显著升高了患者的HDL 胆固醇水平并降低了致密小LDL的水平。在3年的随访中，与安慰剂组和二甲双胍组相比，生活方式治疗组只需较少的药物治疗即可达到高血压（27%～28%）和高脂血症（少于25%）的治疗目标[15]。当然，对于糖尿病患者进行一级预防和二级预防都建议使用他汀治疗以使LDL胆固醇水平达标[6]。

甲状腺功能减退

甲状腺功能减退是一种常见病，临床上该病例的数量至少是脂质异常的两倍。甲状腺功能减退可引起胆固醇水平升高，胆固醇水平异常的程度取决于患者的甲状腺功能减退程度和遗传条件。甲状腺激素很可能引起LDL受体表达下调，促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）水平高于20 mIU/L时通常引起总胆固醇和LDL胆固醇水平升高。NCEP ATP Ⅲ建议对所有LDL 胆固醇水平高于160 mg/dl的患者进行TSH检测[6]。

在$apoE_2$纯合子个体中，甲状腺功能减退为引起特征性Ⅲ型高脂血症血脂异常提供了代谢性启动因素[27,28]。尽管 E_2/E_2基因型是必要条件，似乎其他继发性因素对于出现Ⅲ型高脂血症也是必要的，如2型糖尿病、甲状腺功能减退、肥胖等。这是对总胆固醇水平显著升高或甘油三酯水平基本正常的个体进行TSH水平检测的原因，虽然手掌黄色瘤是诊断Ⅲ型高脂血症的重要线索。最后，据报道，对甲状腺功能减退的患者进行甲状腺激素替代治疗可降低患者的脂蛋白（a）[lipoprotein（a），Lp（a）] 水平[29]。

但是关于是否对TSH轻微升高和游离T_4水平



正常的"亚临床"甲状腺功能减退（subclinical hypothyroidism，SCH）的患者进行治疗仍存在争议，因为治疗并非总能改善患者的脂质状况。实际上，在MEDLINE中查询对照临床试验不能发现甲状腺激素替代治疗可以改善符合SCH诊断标准的、表面上健康患者的生活质量[30]。但是，考虑对这些SCH患者进行治疗是有原因的。一项在100名平均TSH水平为6.6 mIU/L的受试者中进行的为期12周的试验表明L-甲状腺素治疗将LDL 胆固醇从142.9 mg/dl降至131.3 mg/dl，并显著改善受试者的腰臀比和肱动脉血流介导的舒张功能[31]。因此，对于某些SCH患者进行治疗可能有助患者LDL胆固醇水平达标。在原发性甲状腺功能减退症患者中，L-甲状腺素也可降低SCH患者的非HDL胆固醇[32]。最后，他汀诱导肌炎的病例报告也说明了在开始他汀治疗之前诊断和治疗甲状腺功能减退的重要性[33,34]。由于甲状腺激素替代治疗产生的LDL降低与初始LDL胆固醇水平有关，有些人认为LDL胆固醇水平明显升高的SCH患者可能比LDL胆固醇水平在参考范围内的SCH患者更受益[35]。

肾病综合征

肾病综合征患者可出现高胆固醇血症、高血压和水肿。同时合并的血清白蛋白水平降低和出现蛋白尿构成了肾病综合征的全部临床表现，除非有高的可疑指标或收集了尿样，否则此病易被漏诊。随着蛋白尿的加重，最初的LDL胆固醇水平升高可同时伴有富含甘油三酯的脂蛋白水平也伴随升高[36]。低白蛋白血症的严重程度可以解释血浆脂蛋白的改变程度。无糖尿病肾病综合征的患者，其总胆固醇水平很少超过300mg/dl[37]。

LDL生成过多可引起LDL胆固醇水平升高，但是肾病综合征患者的VLDL升高却是由于VLDL的代谢下降[38]。肾病综合征患者的HDL 胆固醇水平通常正常或降低。可能的机制是CETP影响了胆固醇在LDL、VLDL、HDL间的分布[39]。这种机制解释了富含胆固醇酯的LDL、VLDL水平异常升高的原因。不足为奇的是，肾病综合征患者的apoB 水平升高，apoA-Ⅰ和apoA-Ⅱ水平通常正常。

他汀治疗可通过降低LDL转化率和增加VLDL代谢来逆转这种含apoB脂蛋白（LDL 和 VLDL）异常[40]。但是，对于单纯高胆固醇血症患者和胆固醇与甘油三酯联合升高的患者来讲，其ApoB的动力学不同[41]。HDL而非apoA-I通过尿液清除，可能解释患者发生脂质尿的原因。与具有相同apo（a）亚型的对照组相比，无糖尿病的肾病综合征患者的Lp（a）浓度显著升高（由于蛋白尿或急性相反应），当患者的肾病综合征减轻时，Lp（a）浓度显著降低[42]。当Lp（a）大量增加时，计算的胆固醇浓度对他汀治疗的反应可能与预期不同[43,44]。实际上，在黑人和白人中Lp（a）可能对特定的的肾病治疗具有反应[45]。

慢性肾病

慢性肾病（chronic kidney disease，CKD）和透析患者的脂质谱异常包括了Lp（a）在内的所有种类的脂蛋白，但是不同患者的脂质谱会因患者的肾功能损害严重程度和是否同时合并糖尿病或肾病综合征而有所不同。根据第三届全国健康和营养检查调查（third National Health and Nutrition Examination Survey，NHNES）的报告，与无CKD的成年人相比，患有CKD的成年人（根据简化MDRD方程估计的肾小球滤过率<60 ml/min · 1.73 m^2）apoA-I 水平较低，同型半胱氨酸、Lp（a）、纤维蛋白原和C反应蛋白的水平较高[46]。这些因素均可增加患者的心血管疾病风险。

慢性肾功能不全和终末期肾病的患者会出现血清脂蛋白量和质的异常，出现由于甘油三酯脂解和残粒清除缺陷引起的中度重型高甘油三酯血症和HDL胆固醇水平降低[47]。在患CKD的儿童中的情况与成人基本相似。最常见到的是中度高甘油三酯血症、富含甘油三酯脂蛋白水平升高以及HDL 胆固醇水平的降低，但总胆固醇和LDL胆固醇水平通常保持正常或轻微升高。脂蛋白脂酶和肝脂酶活性降低，而apoC-Ⅲ浓度明显增加[48]。一位研究人员曾注意到，尽管存在差异，CKD血脂异常和代谢综合征血脂异常仍存在很多相似之处[49]。

终末期肾病和尿毒症患者的脂质异常类型受肾替代治疗类型——是血液透析还是持续性不卧床腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis，CAPD）的影响很大[50]。接受上述任一种治疗的患者均会出现血浆甘油三酯水平升高和HDL 胆固醇水平降低，以及氧化LDL水平和Lp（a）水平的升高。接受CAPD 治疗的患者具有更多的致密小LDL颗粒，同时apoB水平升高。不足为奇的是，接受CAPD的患者VLDL生成过多，而接受血液透析的患者出现富含甘油三酯的VLDL。LDL胆固醇水平同样存在差异。



55.7%的接受血液透析的患者的LDL 胆固醇水平高于100mg/dl，相比之下接受CAPD的患者是73.2%[51]。因为大多数CKD患者的10年CHD风险高于20%[52]，根据NCEP ATP Ⅲ指南这些患者具有相同水平的冠脉事件风险[6]。患者接受肾移植后，血浆LDL 胆固醇水平通常升高，至少部分是由于患者体重增加和药物治疗的影响（强的松、环孢素、西罗莫司）。

患者的脂质异常也可能受其所接受的治疗的影响。临床试验中他汀治疗似乎可以使心血管疾病患者的蛋白尿略微减轻，肾功能丧失率略减小[53]。包括3期CKD受试者在内的临床试验数据分析表明，这些患者的心血管受益于他汀降LDL胆固醇作用[54,55]。评价来适可lescol用于肾移植术后患者（assessment of lescol in renal transplantation，ALERT）的研究发现接受氟伐他汀治疗的肾移植患者的冠脉事件发生率和心血管死亡率降低至基本与无肾病的患者相同的水平，尽管患者的全因死亡率没有显著降低[56]。

现在缺乏有力的证据支持对终末期肾病患者进行他汀治疗。在接受透析治疗的糖尿病患者中进行的Die Devtsche 糖尿病透析研究（Die Devtsche Diabetes Dialyse，4D）未发现阿托伐他汀治疗能够显著改善包括心源性死亡、致命性中风、非致命性心梗、非致命性卒中在内的复合终点[57]。与安慰剂相比，阿托伐他汀可降低显著患者发生心血管事件的风险（致命和非致命）[危险比（RR），0.82；95%可信区间（CI），0.68～0.99；$P = 0.03$）]，但未能降低患者的全因死亡率［危险比（RR），0.93；95%可信区间（CI），0.79～1.08；P=0.33]。他汀治疗是否能对终末期肾病患者产生有益的作用目前仍未得到证实。

阻塞性肝病

胆道梗阻可能与对常规降胆固醇药物耐受的重型高胆固醇血症相关。由移植物抗宿主病引起的阻塞性肝病就是一个例子[58]。对于这种情况，唯一有效的治疗方式是对潜在的肝病或胆道疾病进行治疗。具有阻塞性肝病临床表现的患者（通常是中年妇女）出现胆固醇血症时，强烈建议对患者是否患有原发性胆汁性肝硬化进行诊断。由于一种特殊的、被称为脂蛋白X（Lp-X）的脂蛋白，患者的游离胆固醇水平显著升高，并出现扁平黄色瘤，此为临床上继发性高脂血症最可识别的特征[59]。考来烯胺或考来替泊等胆酸结合树脂治疗常会导致患者出现持续性瘙痒。早期原发性胆汁性肝硬化患者的LDL水平、VLDL水平中度升高，HDL胆固醇水平升高，但晚期患者的HDL 胆固醇水平降低[60]。一些内科医生相信相关的Lp（a）水平降低可能具有抗早期动脉粥样硬化作用[61,62]。不幸的是，这种慢性、不明原因的进行性胆汁淤积性肝病最终可导致患者肝功能衰竭，使得患者需要进行肝移植。

Lp-X是LDL的一种异常形式，具有一个在电子显微镜下呈钱串状的囊状结构[63]。Lp-X 实际上是胆汁淤积和家族性卵磷脂胆固醇酰基转移酶（lecithin:cholesterol acyltransferase，LCAT）缺陷特异的脂蛋白。一些人提出Lp-X具有抗动脉粥样化作用，可能降低动脉粥样硬化风险[64]。值得注意的是，虽然有一些研究对原发性胆汁性肝硬化患者的动脉粥样硬化性冠脉风险进行了评价，但没有研究具备足够的样本例数和随访期来准确确定CHD风险。

胆汁淤积患者发生高甘油三酯血症时，主要是LDL组分的甘油三酯含量升高，而非VLDL。胆汁淤积患者HDL的量及成分均会发生改变。肝内胆汁淤积患者的HDL以及HDL主要的载脂蛋白apoA-I、apoA-Ⅱ水平往往降低，但是，在原发性胆汁性肝硬化引起的慢性肝内胆汁淤积的晚期，可能是循环中出现了肝脂酶抑制剂，患者的HDL浓度会升高，尤其是HDL_2。急性肝病，比如酒精性或病毒性肝炎，胆汁郁积的患者可能会出现前面描述的那些脂蛋白改变。无胆汁淤积的肝硬化患者无明显的高脂血症，在晚期，患者的胆固醇和apoB水平可能会降低。

人类免疫缺陷病毒疾病

人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染者甚至在开始进行高效抗反转录病毒疗法（highly active retroviral therapy，HAART）前就已出现了脂质异常[65]。在HIV-1感染早期可见胆固醇水平降低，此现象与患者特定的免疫功能改变相关。HIV感染者脂质异常的特征为胰岛素抵抗、甘油三酯升高和HDL胆固醇水平降低[66]。显然致密小LDL水平也会升高[67]。研究证明这些改变发生于更明显的临床和脂质改变之前，使用蛋白酶抑制剂（protease inhibitors，PI）治疗也会引起脂质的改变（参见本章后文药物部分）。

Cushing综合征

一项女性Cushing综合征（Cushing syndrome，CS）患者中进行的对照研究表明，患者的脂质水平



升高，包括VLDL胆固醇、LDL胆固醇和HDL胆固醇水平升高。在进行成功的手术后，患者所有的脂质、脂蛋白异常完全消失。作者推测，皮质醇增多刺激患者的肝生成VLDL颗粒[68]。尽管亚临床CS患者和无功能腺瘤患者的BMI相似，但无功能腺瘤患者的糖尿病和脂质异常发生率均高于亚临床CS患者（分别为50%与 26%和50%与21%）。 两组患者的高血压发生率的差异更大，亚临床CS患者为91.8%，无功能腺瘤患者为34%[69]。

引起Ⅲ型高脂血症的单克隆抗体

获得性Ⅲ型高脂血症表型极少与骨髓瘤和免疫球蛋白-脂蛋白复合物有关。下面是一个极具启发性的病例，患者进行恶性肿瘤检查时发现患有单克隆IgA丙种球蛋白病，免疫染色证实IgA与患者的VLDL形成复合物。奇怪的是，对患者的Ⅲ型高脂血症进行降脂治疗不能纠正患者的高脂血症，但在对患者的骨髓瘤进行化疗后，患者的IgA水平降低，同时观察到患者的胆固醇、甘油三酯和黄色瘤得到改善[70]。

神经性厌食症

研究临床饮食紊乱妇女的生化异常时发现， 高胆固醇血症多见于神经性厌食症患者，肝酶异常多见于食欲亢进[71]。

急性间歇性卟啉病

目前对于无症状急性卟啉病患者的LDL胆固醇是否升高的报道并不一致，但患者的HDL胆固醇和apoA-I看起来是升高的。患者HDL胆固醇和apoA-I的这种有益改变可能会降低患者因LDL胆固醇水平升高增加的CHD风险[72,73]。

急性或慢性重型炎性疾病

雌激素、孕酮、吸烟、肥胖、低脂饮食、药物（β-受体阻滞剂、异维A酸、PI、西罗莫司）等因素均可降低HDL胆固醇水平。 但是一些人可能认为具有明显急性相反应的急性或慢性重型炎症是引起住院患者HDL胆固醇降低最常见的原因。胆固醇与白蛋白和转铁蛋白相同，在患者的急性相时水平将下降，在急性相反应结束的几天内恢复到正常参考范围。一项以饮食和活动基本相同的寄宿高中生为受试者的研究证实了这一现象，研究观察到，与健康时相比，急性疾病后受试者的HDL胆固醇水平降低[74-77]。

异常蛋白血症

异常蛋白血症可能通过获得性方式或人为原因造成HDL胆固醇水平极低。重型 HDL缺陷的机制以及针对其进行的化疗机制可能和与HDL结合的IgG异常蛋白有关，异常蛋白通过与apoA-I相互作用，与HDL形成复合物造成HDL的清除加快[78]。与较老的沉淀法相比，直接检测HDL 胆固醇可能更易于出错，在某些情况下，这种人为影响可能会掩盖异常蛋白相关的HDL 胆固醇缺陷。

多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）常见于高胰岛素血症和胰岛素抵抗的患者。在这些患者中，无论胖瘦，HDL_2胆固醇水平均降低，HDL的异常比甘油三酯异常更为常见[79]。二甲双胍治疗和饮食均可安全、有效地降低患者的体重和LDL胆固醇水平，同时增加 HDL 胆固醇水平，并且这些结果能够稳定保持4年[80]。

引起脂质/脂蛋白水平异常的药物

最严重的药物-脂质相互作用是那些能引起重型高甘油三酯血症的药物-脂质相互作用。曾被报道可在易感个体中引起重型高甘油三酯血症［乳糜微粒和（或）VLDL过高］和胰腺炎的药物包括：雌激素、考来烯胺或考来替泊、含有“第二代”孕激素的口服避孕药、达那唑、他莫西芬、克罗米酚、β-受体阻滞剂、噻嗪类利尿剂、环孢素、异维A酸 PI、非典型抗精神病药物和糖皮质激素类[1,81,82]。尽管有时遗传性高脂血症可能是隐匿的，但细致的检查通常会发现潜在的遗传性脂质问题。有些药物对脂质谱是无害的，比如α-受体阻断剂、雌激素、激素替代治疗、含有“第三代”孕激素的复合口服避孕药、选择性雌激素受体调节剂、生长激素、丙戊酸似乎可使脂质谱发生有益改变[77]。

降压药物

除钙离子通道阻断剂外，多数降压药物均可影响脂质和脂蛋白[83]。噻嗪类利尿剂被建议用作初始治疗或与其他降压药联合使用[84]。黑人中，这些利尿剂对血浆胆固醇水平具有剂量依赖性作用，即剂

量越大，血浆胆固醇水平越高[79]。低剂量利尿剂很少引起血浆胆固醇水平升高，这不应成为利尿剂使用的禁忌证[85]。对老年收缩期高血压研究（systolic hypertension in the elderly program，SHEP）参加者的一个亚组患者随访3年、4年获得的数据表明，低剂量的利尿剂治疗对空腹血糖、总胆固醇和HDL胆固醇仅具有中度的影响，且无进行性影响[86]。而对受试者的甘油三酯、尿酸和血钾的影响较大。袢利尿剂的作用与这些噻嗪类利尿剂相似，可以升高LDL 胆固醇水平，但通常服用呋塞米的患者HDL 胆固醇水平较低[6]。关于吲哒帕胺的作用仍不确定，现认为其对脂质有中性作用[87]。尽管α_1-肾上腺素受体阻断剂和中枢作用的α_2-受体活化剂通过降低LDL胆固醇水平，对血脂产生轻微的有益作用，但这不应成为这类药物优先于噻嗪类药物使用的原因。应该注意到，对于2型糖尿病患者和代谢综合征患者，噻嗪类至少是治疗与高循环胰岛素水平伴发（至少80%的患者出现）的钠再吸收升高和容量扩张的次选药物。

门冬酰胺酶

门冬酰胺酶是一种公认的治疗急性淋巴细胞性白血病的药物。在一项系统的天冬酰胺酶治疗评价中，发现 67%的患者甘油三酯水平升高[88]。这被归因于VLDL颗粒的生成过多，因为有apoB-100水平的伴随升高。尽管约有20%的患者的甘油三酯浓度高于1000 mg/dl，但这些患者中无人发生急性胰腺炎。笔者强调，当甘油三酯水平超过2000 mg/dl时，尽管此时患者具有发生胰腺炎的危险，但常规的胰腺炎标志物如血清淀粉酶，并不能帮助早期诊断，因此，需对这些患者进行密切的临床监测。

β-受体阻断剂

无内在拟交感活性（intrinsic sympathomimetic activity，ISA）或α-受体阻断活性的β-受体阻断剂通常趋于降低血浆HDL胆固醇和升高血浆甘油三酯浓度。β-受体阻断剂的这些作用较轻，在选择特异的降压药物时不应考虑这些因素。利用Framingham后代队列进行的比较CHD患者和与之匹配的个体的一项研究发现，β-受体阻断剂和中等大小LDL颗粒含量的降低、小/极小 LDL颗粒含量的升高有关[89]。当比较健康受试者和CHD患者时，β-受体阻断剂被认为是一个重要的混淆因素。实际上，尽管降压药物对HDL胆固醇和甘油三酯浓度有不利的影响［多数患者接受的是噻嗪类和（或）β-阻断剂治疗］，Helsinki试验中接受降压药物治疗的男性患者的CHD发病率是降低的[90]。

具有ISA活性的β-受体阻断剂和β-受体阻断剂拉贝洛尔（具有α_1-肾上腺素能阻断活性）对血脂水平没有明显的影响[80]。卡维地洛和美托洛尔是在扩张型心肌病患者中广泛应用的两种药物。对于无糖尿病和患有2型糖尿病的患者，与阿替洛尔或美托洛尔相比，卡维地洛治疗均可改善患者的血糖参数和胰岛素作用[91,92]。在一项研究中，接受肾素-血管紧张素系统阻断剂治疗的糖尿病患者在接受卡维地洛治疗后，胰岛素敏感性得到了改善，患者微量白蛋白尿的发生率降低，但美托洛尔无此作用，尽管两组患者的血压水平相近[93]。

蛋白酶抑制剂诱发的血脂异常

使用蛋白酶抑制剂（protease inhibitor，PI）治疗HIV在临床上取得了巨大的成功，但PI对葡萄糖和脂质代谢具有直接的作用[94]。与PI有关的临床综合征的特征有[95]：

- 高甘油三酯血症和HDL胆固醇水平降低
- 向心性脂肪分布
- 胰岛素抵抗
- 外周脂肪代谢障碍

这些患者的体脂含量降低与PI治疗时间较长和治疗前低体重独立相关。治疗前和治疗期间甘油三酯和C-肽浓度较高，脂肪更为向心性分布的患者更易发生重型脂肪代谢障碍[96]。16%的接受PI治疗的患者会发生葡萄糖耐量受损，7%发生2型糖尿病； 除3名患者外，这些异常均在患者服糖后2小时内出现。

与非核苷类反转录酶抑制剂（non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors，NNRTI）相比，PI 与患者CHD风险的小幅升高有关[97]。一些，并非全部的CHD危险升高可能是由脂质谱的不良改变引起[98]。在开始HAART治疗后，患者很快出现致动脉粥样硬化性血脂异常，在治疗开始后的第二年或第三年，患者的脂质异常达到高峰。多数男性患者的HDL胆固醇水平降低持续存在。一项针对HIV感染的男性进行的断面研究发现，接受PI治疗患者的总胆固醇和甘油三酯水平高于未接受治疗的患者（P值均小于0.05）。与未接受治疗的患者相比，NNRTI组患者的甘油三酯和LDL胆固醇水平升高，HDL胆固醇水平偏低（P值均小于 0.05）。PI和NNRTI治疗均可引起



患者甘油三酯水平升高，含apoB脂蛋白中apoC-III水平升高[99]。相比之下，在初次接受抗反转录病毒治疗的患者中，NNRTI会升高患者的总胆固醇和HDL胆固醇水平[100]。HDL胆固醇升高可能有助于解释为什么在抗HIV药物不良反应数据收集（Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs，DAD）随访研究中，在校正后发现使用PI与患者的心梗危险升高有关，NNRTI却没有这种作用。但是，此类药物诱发的脂质改变不能完全解释这种PI治疗引起的危险升高[93]。

改变生活方式通常是HIV感染者脂质异常的主要治疗建议。若进行药物治疗应遵循NCEP ATP Ⅲ指南，并注意以下几点[101,102]。选择他汀作为降LDL胆固醇药物，但最好避免使用辛伐他汀和洛伐他汀，因为抗HIV药物的CYP 3A4抑制作用可使辛伐他汀和洛伐他汀血浆浓度升高，使患者发生横纹肌溶解的风险增加。阿托伐他汀也会增加患者的上述风险，但可低剂量使用。贝特类药物可能对预防重型高甘油三酯血症相关的胰腺炎特别有用。烟酸的使用较安全，但加重胰岛素抵抗。ω-3脂肪酸也可辅助治疗高甘油三酯血症。相比之下，胆酸结合树脂能结合抗HIV药物，不应使用。

激素类药物

雌激素能降低血浆LDL胆固醇水平并升高HDL胆固醇和甘油三酯水平[103]。孕激素的作用相反。绝经后进行雌激素替代治疗的妇女的apoA-I水平和生成率升高，但添加孕激素时，孕激素可通过降低apoA-I生成而抵抗雌激素的这种作用[104]。土耳其研究人员证实，连续使用0.625 mg结合型雌激素（conjugated equine estrogen，CEE）与2.5 mg醋酸甲羟孕酮（或子宫全切使用0.625 mg CEE）可以降低LDL胆固醇、apoB和Lp（a）水平，尤其是Lp（a）水平最高的患者其Lp（a）水平降低的幅度最大[105]。尽管雌激素可将LDL胆固醇水平降低约15%，但心脏与雌激素替代治疗研究未能证明雌激素替代治疗对患有CHD的绝经妇女具有有益作用[106]。但是，这个双盲、随机试验证明，在这些妇女中，Lp（a）是复发性CHD的独立危险因素。联合口服雌激素和孕激素可降低血浆Lp（a）水平[107]。值得注意的是，与初始Lp（a）水平较低的研究参与者相比，初始Lp（a）水平较高的研究参与者接受联合激素治疗更为受益。

但是，对于一些存在基线高甘油三酯血症的妇女，口服雌激素会引起血清甘油三酯浓度显著升高及胰腺炎，需要中断治疗[108,109]。与雌激素作用相反，孕激素升高LDL胆固醇但降低甘油三酯和HDL胆固醇。一些更年期综合征联合治疗方案对脂质谱的不良影响可能较轻。在一项随机、双盲试验中，193位妇女分别接受雌二醇/去氢逆孕酮和CEE/炔诺孕酮治疗，结果发现两种联合治疗方案对受试者的更年期症状的作用基本相同，但是雌二醇/去氢逆孕酮方案在脂质谱变化和出血发生率上优于CEE/炔诺孕酮[110]。

作为口服雌激素的替代疗法，雌激素贴片不会引起甘油三酯水平的升高，可用于口服雌激素后出现明显甘油三酯血症的妇女。他莫昔芬可引起明显的高甘油三酯血症并与乳糜微粒综合征、胰腺炎相关[111]。与雌激素相似，雷洛昔芬可降低LDL胆固醇，但对于既往有口服雌激素引起高甘油三酯血症史的患者，雷洛昔芬能引起重症高甘油三酯血症。因此，在开始雷洛昔芬治疗后应对患者的血清甘油三酯浓度进行监测，甚至一些患者在开始服用雷洛昔芬前需要进行贝特类药物的治疗[112]。因此，对于即将开始进行任何激素治疗的妇女都应对其空腹脂质谱进行检测。

口服避孕药对脂质有多种影响，通常反映了孕激素产生雄性特征或孕激素雌激素相互作用[113]。C21孕激素和某些C19孕激素衍生物联合雌激素治疗对HDL_2的作用很小或无作用。联合口服避孕药和孕激素具有明显的雄性激素作用，更有可能降低HDL胆固醇和HDL_2水平。

在妊娠期应特别注意。因为在妊娠过程中，雌激素和孕酮水平极高，导致胆固醇和甘油三酯水平升高。LDL胆固醇水平逐渐升高至峰值，高于非妊娠水平的50%，总HDL和HDL_2浓度也会升高。生理性妊娠期脂质水平升高会在产后6周内恢复到基线水平。相比之下，LDL胆固醇浓度产后下降缓慢，产后20周时仍处于升高水平[114]。妊娠期脂质水平超过95个百分位数的妇女在年老时发生高脂血症的危险性增加。HDL胆固醇水平在妊娠期升高，但在产后20周内降至基线水平。这些生理性脂蛋白变化与动脉粥样硬化危险升高无关。

另一方面，对于那些具有潜在遗传性脂质紊乱，并在妊娠开始时存在甘油三酯浓度升高的妇女，在妊娠的后三个月内，当甘油三酯浓度升高加速时，可能会出现很多的临床问题。当孕妇的甘油三酯



浓度超过2000 mg/dl时，发生乳糜微粒综合征和急性胰腺炎的危险性极高，对这些孕妇需要谨慎管理，预防发生严重的并发症或死亡[115]。入院治疗、静脉营养，如果需要，可以利用血浆置换预防和（或）治疗并发症。

合成类固醇

当性腺功能减退的男性肌注睾酮酯时，会发生小幅的、剂量依赖性的HDL 胆固醇水平降低并伴发总胆固醇和LDL胆固醇水平的下降[116]。但是经皮给睾酮则无这种作用[117]。对于需要睾酮补充治疗的性腺功能减退的男性，睾酮补充治疗对患者的胰岛素敏感性或C反应蛋白无不良作用，除非使用最高剂量。睾酮剂量为 600 mg/w时，患者的血浆HDL胆固醇和apoA-I水平下降[118]。对于老年男性，肌注睾酮可提高肝脂酶活性，降低HDL胆固醇、HDL_2和HDL_3水平，同时升高致密小LDL水平[119]。HDL胆固醇最低值见于服用多种高剂量雄性激素的举重运动员，尤其是睾酮与多种合成类固醇联用时，在开始服用激素后的1～2周内， HDL胆固醇水平显著降低，在中断服用激素后，HDL胆固醇水平将缓慢回升[120]。

糖皮质激素类

糖皮质激素可以升高LDL 胆固醇水平，同时也升高甘油三酯水平和HDL胆固醇水平。这些作用在进行移植术后长期使用糖皮质激素的患者中尤为常见（参见移植药物）。在心脏移植的幸存者中，多元逐步线性回归分析证明蓄积的强的松暴露是总胆固醇水平和LDL胆固醇水平升高的最强预测因子。糖皮质激素类， 如雌激素和他莫昔芬，在用于潜在的遗传性高甘油三酯血症患者时，与乳糜微粒综合征相关[121]。

非典型的抗精神病药物

非典型的抗精神病药物在治疗的最初几个月可显著增加患者的体重。公认氯氮平和奥氮平与体重增加、糖尿病和血脂异常有关[121a]。由于其已知的代谢性副作用，奥氮平治疗被认为可加重患者潜在的脂蛋白紊乱，在具有$apoE_2/E_2$（145位精胺酸突变为半胱氨酸）罕见突变的患者中可引起Ⅲ型高脂血症表型[122]。

移植药物

在移植受体中，预防器官排斥的药物治疗与脂质异常有关。环孢素是一种被广泛应用的免疫抑制药物，该药可升高LDL胆固醇水平[123]，并参与药物相互作用[124]。最为重要的是，环孢素可以与他汀相互作用，因此，在开始降脂治疗时应监测血浆环孢素水平。接受环孢素治疗的患者血浆他汀水平升高，无论何种他汀均是如此，升幅最小的是氟伐他汀[125] 。因此，在接受环孢素治疗的患者中使用较小剂量他汀的治疗效果与在未接受环孢素治疗患者中使用较高剂量他汀的治疗效果相近。与环孢素不同，他克莫司不升高患者的胆固醇水平。但是，换成另外一种免疫抑制剂治疗可能不是解决此问题的方法。最近的一项研究表明，阿托伐他汀比将环孢素换成他克莫司能更有效地降低LDL胆固醇水平[126]。

抗痤疮药物

异维A酸（13-顺式视黄酸；Accutane）是一种维生素A的自然代谢物，用于治疗重型痤疮和其他皮肤病。在进行异维A酸治疗时，经常发生甘油三酯浓度的升高。一项包括12 049受试者在内的大规模试验发现，10%的受试者甘油三酯水平为400 mg/dl或更高。尽管在健康个体中异维A酸可以通过影响甘油三酯的清除而升高血浆甘油三酯的浓度，但异维A酸不影响胰岛素介导的抗脂解作用或葡萄糖的清除[127]。具有潜在的遗传问题的患者的HDL 胆固醇水平下降，但apoA-I不变，提示HDL颗粒中胆固醇含量降低[128]。

一些个体在接受异维A酸治疗后，血浆甘油三酯浓度升高，甚至发生胰腺炎。出现这种甘油三酯浓度升高的危险人群包括超重者和基线甘油三酯浓度升高者，前者发生甘油三酯浓度升高的危险性升高了6倍，后者发生甘油三酯浓度升高的危险性升高了4.3倍[129]。在接受了6个月异维A酸治疗的青年人中进行的一项断面研究发现，出现异维A酸诱发高甘油三酯血症的患者4年后会出现代谢综合征：高脂血症、向心性肥胖、高胰岛素血症。这种脂质反应与apoE表型（$apoE_2$ 或 $apoE_4$）和是否存在血脂异常密切相关[130]。血浆脂质和脂蛋白水平将在治疗结束8周后回到基线水平[131]。对于多数患者来说，发生轻微的肝和脂质异常时极少有必要减少异维A酸的使用剂量；接受异维A酸治疗的患者可以从减肥，增加体力活动、避免摄入过多碳水化合物，特别是避免摄入过多的单糖和高果糖玉米糖浆中受益。



小结

饮食、药物、疾病和代谢异常是引起脂质水平和脂蛋白异常的常见原因。获得性原因能引起血浆LDL胆固醇水平升高，如果对这些原因进行适当的处理，可以避免或减少药物治疗。如患者发生轻微的继发性脂质异常，可通过改善饮食、增加体力活动和减肥等使患者的脂质异常最小化。对于具有潜在遗传性甘油三酯异常的患者，脂质异常和（或）脂蛋白异常可能会增加患者发生CHD和（或）胰腺炎的风险。对于妊娠时可能发生重症脂质异常的妇女，临床医生可将这些知识用于产前咨询，在通过适当地改变生活方式将其甘油三酯水平降低至正常水平前应避免怀孕，可明显降低重症高脂血症妊娠相关的风险。对高脂血症患者可能的继发性原因进行检查与详细的询问患者的家族史同样重要，通常会为提供最佳的临床监护提供很大的帮助。

（乔正国　译）

参考文献

1. Stone NJ, Blum C: Management of Lipids in Clinical Practice, 6th ed. Caddo, OK, Professional Communications, Inc., 2006.
2. Brunzell JD, Schrott HG: The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: Role in pancreatitis. *Trans Assoc Am Physicians* 1973;86:245–254.
3. Crouse JR: Hypertriglyceridemia: A contraindication to the use of bile acid binding resins. *Am J Med* 1987;83:243–248.
4. Knopp RH, Walden CE, Retzlaff BM, et al: Longterm cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic men. The Dietary Alternatives Study. *JAMA* 1998;279:1345–1346.
5. Goldberg RB, Mendez AJ: Case 40-2006: Anemia and low HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2007;356:1893–1895.
6. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
7. Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, et al: The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142: 725–733.
8. Phillips NR, Havel RJ, Kane JP: Levels and interrelationships of serum and lipoprotein cholesterol and triglycerides: Association with adiposity and the consumption of ethanol, tobacco, and beverages containing caffeine. *Arteriosclerosis* 1981;1:13–24.
9. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, et al: Factors associated with low and elevated plasma high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994;35:871–882.
10. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al: Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139;802–809.
11. Sumner AE: Fasting triglyceride and the TG/HDL ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med* 2005;165:1395–1400.
12. Griel AE, Ruder EH, Kris-Etherton PM: The changing roles of dietary carbohydrates: From simple to complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;26;1958–1965.
13. Halton TL, Willett WC, Stampfer MJ, et al: Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 2006;355:1991–2002.
14. Purnell JQ, Kahn SE, Albers JJ, et al: Effect of weight loss with reduction of intra-abdominal fat on lipid metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:977–982.
15. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2005;28:888–894.
16. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al: Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 1994;164:31–39.
17. Ross R, Dagnone D, Jones PJH, et al: Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:92–103.
18. Klein S, Fontana L, Young VL, et al: Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:2549–2557.
19. Grundy SM: Atherogenic dyslipidemia associated with metabolic syndrome and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2006;8(suppl 1):S21–S27.
20. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A: Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005;36:232–240.
21. Krauss RM: Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1496–1504.
22. Kashyap SR, Defronzo RA: The insulin resistance syndrome: Physiological considerations. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:13–19.
23. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al: Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179–184.
24. Palaniappan LP, Kwan AC, Abbasi F, et al: Lipoprotein abnormalities are associated with insulin resistance in South Asian Indian women. *Metabolism* 2007;56:899–904.
25. Stein E, Kushner H, Gidding S, Falkner B: Plasma lipid concentrations in nondiabetic African American adults: Associations with insulin resistance and the metabolic syndrome. *Metabolism* 2007;56:954–960.
26. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM: Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995;155:1490–1495.
27. Retnakaran R, Connelly PW, Goguen J: Unmasking of type III hyperlipoproteinemia by hypothyroidism: A dramatic illustration of altered lipoprotein metabolism in a postpartum woman. *Endocr Pract* 2005;(11):394–398.
28. Crook MA, Mukherjee A, Marshall K: Unusual presentations to a lipid clinic. *Postgrad Med J* 1999;75:633–634.
29. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, et al: Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. *Endocr J* 1996;43:731–736.
30. Helfand M: Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140: 128–141.
31. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, et al: The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: Randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1715–1723.
32. Ito M, Arishima T, Kudo T, et al: Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:608–611.
33. Hamilton CI: Statin-associated myopathy. *Med J Aust* 2001;175: 486–489.
34. Bar SL, Holmes DT, Frohlich J: Asymptomatic hypothyroidism and statin-induced myopathy. *Can Fam Physician* 2007;53: 428–431.
35. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR: Clinical review 115: Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: A quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2993–3001.
36. Joven J, Villabona C, Vilella E, et al: Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:579–584.



37. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, et al: Lipoprotein(a)- and low-density lipoprotein-derived cholesterol in nephrotic syndrome: Impact on lipid-lowering therapy? *Kidney Int* 2004;66:348–354.
38. de Sain-van der Velden MG, Kaysen GA, Barrett HA, et al: Increased VLDL in nephrotic patients results from a decreased catabolism while increased LDL results from increased synthesis. *Kidney Int* 1998;53:994–1001.
39. Moulin P, Appel GB, Ginsberg HN, Tall AR: Increased concentration of plasma cholesteryl ester transfer protein in nephrotic syndrome: Role in dyslipidemia. *J Lipid Res* 1992;33: 1817–1822.
40. Vega GL, Grundy SM: Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia: Effects on lipoprotein metabolism. *Kidney Int* 1988;33:1160–1168.
41. Vega GL, Toto RD, Grundy SM: Metabolism of low-density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: Comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. *Kidney Int* 1995;47:579–586.
42. Wanner C, Rader D, Bartens W, et al: Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:263–269.
43. Kronenberg F: Dyslipidemia and nephrotic syndrome: Recent advances. *J Ren Nutr* 2005:195–203.
44. Scanu A: Lipoprotein(a), Friedewald formula, and NCEP guidelines. National Cholesterol Education Program. *Am J Cardiol* 2001;87:608–609, A9.
45. Schlueter W, Keilani T, Batlle DC: Metabolic effects of converting enzyme inhibitors: Focus on the reduction of cholesterol and lipoprotein(a) by fosinopril. *Am J Cardiol* 1993;72:37H–44H.
46. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, et al: The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2004;140:9–17.
47. Quaschning T, Krane V, Metzger T, Wanner C: Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease *Am J Kidney Dis* 2001;38(4 suppl 1):S14–S19.
48. Saland JM, Ginsberg HN: Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1095–1112.
49. Kaysen GA: Metabolic syndrome and renal failure: Similarities and differences. *Panminerva Med* 2006;48:151–164.
50. Prichard SS: Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S315–S320.
51. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 3):S1–S92.
52. Farbakhsh K, Kasiske BL: Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005;89:689–699.
53. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M: Statins for improving renal outcomes: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2006–2016.
54. Molitch ME: Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1090–1099.
55. Navaneethan SD, Pansini F, Strippoli GFM: Statins in patients with chronic kidney disease: Evidence from systematic reviews and randomized clinical trials. *PLoS Med* 2006;3:e123.
56. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;14:2024–2031.
57. Wanner C, Krane V, Marz W, et al: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
58. Turchin A, Wiebe DA, Seely EW, et al: Graft-versus-host disease severe hypercholesterolemia mediated by lipoprotein X in patients with chronic graft-versus-host disease of the liver. *Bone Marrow Transplantation* 2005;35:85–89.
59. Kaplan MM: Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;335; 1570–1580.
60. Jahn CE, Schaefer EJ, Taam LA, et al: Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis: Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. *Gastroenterology* 1985;89:1266–1278.
61. Crippin JS, Lindor KD, Jorgensen R, et al: Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis: What is the risk? *Hepatology* 1992;15:858–862.
62. Gregory WL, Game FL, Farrer M, et al: Reduced serum lipoprotein(a) levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Atherosclerosis* 1994;105:43–50.
63. Miller JP: Dyslipoproteinaemia of liver disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990;(4):807–832.
64. Thompson PD: Risk in primary biliary cirrhosis. *Atherosclerosis* 2007;194:293–299.
65. Riddler SA, Li X, Chu H, et al: Longitudinal changes in serum lipids among HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2007;(5):280–287.
66. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al: Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37: 613–627.
67. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, et al: The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low-density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1423–1427.
68. Taskinen MR, Nikkilä EA, Pelkonen R, Sane T: Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low-density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:619–626.
69. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al: Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: Clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1440–1448.
70. Burnside NJ, Alberta L, Robinson-Bostom L, Bostom A: Type III hyperlipoproteinemia with xanthomas and multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(5 suppl 1):S281–S284.
71. Mira M, Stewart PM, Vizzard J, Abraham S: Biochemical abnormalities in anorexia nervosa and bulimia. *Ann Clin Biochem* 1987;24:29–35.
72. Fernandez-Miranda C, De La Calle M, Larumbe S, et al: Lipoprotein abnormalities in patients with asymptomatic acute porphyria. *Clin Chim Acta* 2000;294(1-2):37–43.
73. Mustajoki P, Nikkila EA: Serum lipoproteins in asymptomatic acute porphyria: No evidence for hyperbetalipoproteinemia. *Metabolism* 1984;33:266–269.
74. Van Lenten BJ, Reddy ST, Navab M, Fogelman AM: Understanding changes in high-density lipoproteins during the acute phase response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1687–1688.
75. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C: Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181(suppl 3):S462–S472.
76. Goldberg R: Acquired low HDL. *J Clin Lipidol* 2007;1:32–34.
77. Gidding SS, Stone NJ, Bookstein LC, et al: Month-to-month variability of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and the impact of acute infection in adolescents. *J Pediatr* 1998;133: 242–246.
78. Mendez AJ, Goldberg RB, Arnold PI, Schultz DR: Acquired HDL deficiency associated with apolipoprotein A-I reactive monoclonal immunoglobulins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1740–1741.
79. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, et al: Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:277–284.
80. Glueck CJ, Aregawi D, Agloria M, et al: Sustainability of 8% weight loss, reduction of insulin resistance, and amelioration of atherogenic-metabolic risk factors over 4 years by metformin-diet in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2006;55:1582–1589.
81. Henkin Y, Como JA, Oberman A: Secondary dyslipidemia. Inadvertent effects of drugs in clinical practice. *JAMA* 1992;267:961–968.
82. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JM, Maitland-van der Zee AH, et al: Drug-induced lipid changes: A review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf* 2001;24:443–456.
83. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA: Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995;122: 133–141.
84. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA, May* 2003;289:2560–2571.
85. Freis ED: The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension. *Ann Intern Med* 1995;122:223–226.



86. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al, for the SHEP Cooperative Research Group. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998;158:741–751.
87. Ames RP: A comparison of the blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol* 1996;77:12b–16b.
88. Parsons SK, Skapek SX, Neufeld EJ, et .al: Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;89:1886–1895.
89. Campos H, Genest J, Blijlevens E, et al: Low-density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 1992;12:187–195.
90. Manttari M, Tenkanen L, Manninen V, et al: Antihypertensive therapy in dyslipidemic men: Effects on coronary heart disease incidence and total mortality. *Hypertension* 1995;25:47–52.
91. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al: Differential effect of chronic treatment with two beta blocking agents on insulin sensitivity: The carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996;14:489–494.
92. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al: Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955–959.
93. Bakris GL, Fonseca V, Katholi, RE, et al, for the GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs. metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236.
94. Ranganathan S, Kern PA: The HIV protease inhibitor saquinavir impairs lipid metabolism and glucose transport in cultured adipocytes. *J Endocrinol* 2002;172:155–162.
95. Carr A, Samaras K, Burton S, et al: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12: F51–F58.
96. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: A cohort study. *Lancet* 1999;353:2093–2099.
97. The DAD Study Group: Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723–1735.
98. Riddler SA, Li X, Chu H, et al: Longitudinal changes in serum lipids among HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2007;(5):280–287.
99. Rimland D, Guest JL, Hernández I, et al: Antiretroviral therapy in HIV-positive men is associated with increased apolipoprotein CIII in triglyceride-rich lipoproteins. *HIV Med* 2005;6: 326–333.
100. van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al: Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004;1:e19.
101. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al, Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America: Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613–627.
102. Tungsiripat M, Aberg J: Dyslipidemia in HIV patients. *Cleve Clin J Med* 2005;72:1113–1120.
103. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208.
104. Lamon-Fava S, Postfai B, Diffenderfer M, et al: Role of the estrogen and progestin in hormonal replacement therapy on apolipoprotein A-I kinetics in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:385–391.
105. Bayrak A, Aldemir DA, Bayrak T, et al: The effect of hormone replacement therapy on the levels of serum lipids, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and lipoprotein (a) in Turkish postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274: 289–296.
106. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280: 605–613.
107. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al: Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000;283:1845–1855.
108. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, Tracy T: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med* 1994;123: 59–64.
109. Stone NJ: Estrogen-induced pancreatitis: A caveat worth remembering. *J Lab Clin Med* 1994;123:18–19.
110. Cieraad D, Conradt C, Jesinger D, Bakowski M: Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/norgestrel on lipids and symptoms. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274:74–80.
111. Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, et al: Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1327–1332.
112. Carr MC, Knopp RH, Brunzell JD, et al: Effect of raloxifene on serum triglycerides in women with a history of hypertriglyceridemia while on oral estrogen therapy. *Diabetes Care* 2005;28: 1555–1561.
113. Knopp RH: Cardiovascular effects of endogenous and exogenous sex hormones over a woman's lifetime. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(6 pt 2):1630–1643.
114. Montes A, Walden CE, Knopp RH, et al: Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia." *Arteriosclerosis* 1984;4: 407–417.
115. Sanderson SL, Iverius PH, Wilson DE: Successful hyperlipemic pregnancy. *JAMA* 1991;265:1858–1860.
116. Whitsel EA, Boyko EJ, Matsumoto AM, et al: Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: A meta-analysis. *Am J Med* 2001;111:261–299.
117. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al: Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am J Med* 2001;111: 255–260.
118. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, et al: The effects of varying doses of testosterone on insulin sensitivity, plasma lipids apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:136–143.
119. Herbst KL, Amory JK, Brunzell JD, et al: Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:112–118.
120. Alen M, Rahkila P, Marniemi J: Serum lipids in power athletes self-administering testosterone and anabolic steroids. *Int J Sports Med* 1985;6:139–144.
121. Bagdade JD, Porte D Jr, Bierman EL: Steroid-induced lipemia. A complication of high-dosage corticosteroid therapy. *Arch Intern Med* 1970;125:129–134.
121a. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(2):596–601
122. Sinnott BP, Mazzone T: Tuberous xanthomas associated with olanzapine therapy and hypertriglyceridemia in the setting of a rare apolipoprotein E mutation. *Endocr Pract* 2006;12: 183–187.
123. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, et al: Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA* 1989;262:53–56.
124. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G: Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol* 2005;101:9–17.
125. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al; Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553–564.
126. Wissing KM, Unger P, Ghisdal L, et al: Effect of atorvastatin therapy and conversion to tacrolimus on hypercholesterol-



emia and endothelial dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 2006;82:771–778.

127. Stoll D, Binnert C, Mooser V, Tappy L: Short-term administration of isotretinoin elevates plasma triglyceride concentrations without affecting insulin sensitivity in healthy humans. *Metabolism* 2004;53:4–10.
128. O'Leary TJ, Simo IE, Kanigsberg N, et al: Changes in serum lipoproteins and high-density lipoprotein composition during isotretinoin therapy. *Clin Invest Med* 1987;10: 355–360.
129. McElwee NE, Schumacher MC, Johnson SC, et al: An observational study of isotretinoin recipients treated for acne in a health maintenance organization. *Arch Dermatol* 1991;127:341–346.
130. Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, et al: High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: pharmacogenetic study. *Ann Intern Med* 2002;136:582–589.
131. Bershad S, Rubinstein A, Paterniti JR, et al: Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med* 1985;313:981–985.

第 13 章

超敏C反应蛋白在风险评估中的应用

Catherine Y. Campbell, Kiran Musunuru, Samia Mora 和 Roger S. Blumenthal

在美国每年大约有80万的人患心肌梗死，70万的人患脑卒中[1]。这些病例中，至少有50%的患者没有高脂血症的证据，15%～20%的患者没有任何传统的危险因素[2,3]。改进危险分层是目前预防策略的基础。尽管国家预防指南已被临床采用并广泛实施，国家胆固醇教育计划成人组报告Ⅲ（the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）全球风险评分并不是评价心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）风险的完美工具。根据NCEP ATP Ⅲ全球风险评分，美国没有冠心病的人群中只有约5%的男性和不到1%的女性评分为高危人群[4,5]，相反的，40岁以后罹患冠心病的终身风险在女性为50%，在男性为66%[1]。这一心血管风险评估[6]的"检测空白"更强调了改进无症状人群风险评估的需要，尤其是冠心病的近期风险评估。

根据美国国家健康营养调查报告Ⅲ（National Health and Nutrition Examination Survey Ⅲ），约4%的女性和30%的男性10年绝对风险为10%～20%[5]。采用6%～20%的10年绝对风险值作为划分中度风险的界值，则分别将有10%的无症状女性人群和40%的无症状男性人群被归类入中度风险[5]。按照这个比例，美国约有800万的女性和2700万的男性10年绝对风险为5%～20%[5]。如果将预防策略重点放于危险分层上，上百万的患者将从更准确的冠心病危险分层中获益。因此目前需要有标准风险评估模式以外的新的工具来改进危险分层。从基础实验证据到人群观察研究的多种研究方法已经证实，冠心病在很大程度上是一种系统性炎症过程[7]。在不同人群中进行的大型流行病学研究都多次证实了炎症标记物超敏C反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein，hsCRP）和冠心病预后之间的密切联系，并且其不依赖于传统的心血管病危险因素[8–24]。同时，hsCRP在所有NCEP ATP Ⅲ危险评分的患者中都能够提供预后信息，并有助于代谢综合征和糖尿病患者的风险检测，帮助确定改善生活模式的目标[23–26]。然而，目前尚不清楚特异性降低CRP水平的治疗方法能否降低心血管事件的发生。

C反应蛋白的生物学

炎症贯穿于动脉粥样硬化的全过程（发生、发展以及斑块破裂）[27–29]。脂质条纹中富含T淋巴细胞和巨噬细胞，与肥大细胞一起，逐渐在粥样硬化斑块中聚集。这些细胞产生蛋白水解酶和细胞因子，破环纤维帽，使稳定斑块变为易于破裂的"不稳定"斑块。既然炎症和动脉粥样硬化相互作用，那么显然炎症标记物的升高将提示CVD的风险增加。

主要由肝生产的CRP存在于动脉粥样硬化斑块内[30]，它是一种非特异



的炎症标记物和急性相反应物，可以影响多种多样的致动脉粥样硬化和致炎途径（图13-1）。CRP的许多效应是由经典的补体途径介导的。CRP增加细胞因子和黏附因子的产生，抑制内皮祖细胞的存活和功能，诱导内皮细胞凋亡，减少一氧化氮的产生，升高内皮素-1的水平，并通过对组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂-1的作用抑制纤维化[31]。鉴于炎症对斑块稳定性的影响，hsCRP可能主要反应斑块的"不稳定性"而非总的斑块负荷[26]。

一级预防

20多项前瞻性队列研究已经证实hsCRP可以预测远期CVD风险且独立于其他危险因素（表13-1）[8-24]。矫正Framingham危险评分因素和（或）糖尿病及肥胖因素后，hsCRP是CVD的独立预测因素[17-24]。实际上，它的预测价值近似于吸烟、动脉收缩压或低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇水平。hsCRP水平低于1mg/L，1mg/L至3mg/L和大于3mg/L分别提示冠心病低、中和高相对风险比（relative risks，RRs）。一项包含22个前瞻性研究的Meta分析提示，矫正传统危险因素后最高hsCRP水平相对最低hsCRP水平的冠心病总的比值比（odds ratio，OR）是1.6［95%可信区间（CI）=1.5～1.7］[32]。

标准风险评估模式基础上增加hsCRP可以更准确地评估CVD的风险。在妇女健康研究（Women's Health Study）中，NCEP ATP Ⅲ全球风险评分基础上增加hsCRP导致约40%的女性患者由中度危险分层重新归类入低度或高度危险分层[33]。检测hsCRP水平也可以改进Framingham评分对高危老年女性患者和中危老年男性患者的预测[34]。

Reynolds风险指数是针对女性的新的风险预测体系，它在传统NCEP ATP Ⅲ全球风险评分的变量基础上增加了两个新的变量：hsCRP和早发冠心病家族史[35]。Reynolds风险模式对女性CVD风险的预测较已有的NCEP ATP Ⅲ全球风险评分更加准确。这一体系的优势在于将hsCRP等变量纳入了风险评估模式。需要注意的是Reynolds模式制定时主要是基于白种人，其准确性需要在其他种族人群中进一步确认。一个简单且方便使用的Reynolds风险指数计算器可在下述网址获得：http://www.reynoldsriskscore.org.

hsCRP水平是中危患者的最佳风险评估工具。尽管在所有危险分层患者中hsCRP都有很好的预测价值[23,24]，但中危患者从更准确的风险评估中的获益最大。对于低危的患者并不建议进行hsCRP的检测，因为即使这一组患者的风险增加两倍或三倍也并不会影响患者或临床医师的医疗方案。类似的，hsCRP的检测也不推荐用于高危患者，因为不管他们的hsCRP水平如何，这些患者都应该接受阿司匹林和降脂治疗，并进行治疗性生活方式的改变，hsCRP对于制定治疗的靶目标可能有用（见本章的二级预防部分）。hsCRP的筛查最适合于中危患者（NCEP ATP Ⅲ评分5%～20%）。在这些患者中，重新分类至更高或更低级别的冠心病风险组将会影响其治疗方案，即增加或取消阿司匹林和降脂治疗。对于NCEP ATP Ⅲ评分中危的女性患者，利用Reynolds风险指数可以更准确地评估预防治疗措施的必要性。推荐的hsCRP筛查流程见图13-2。

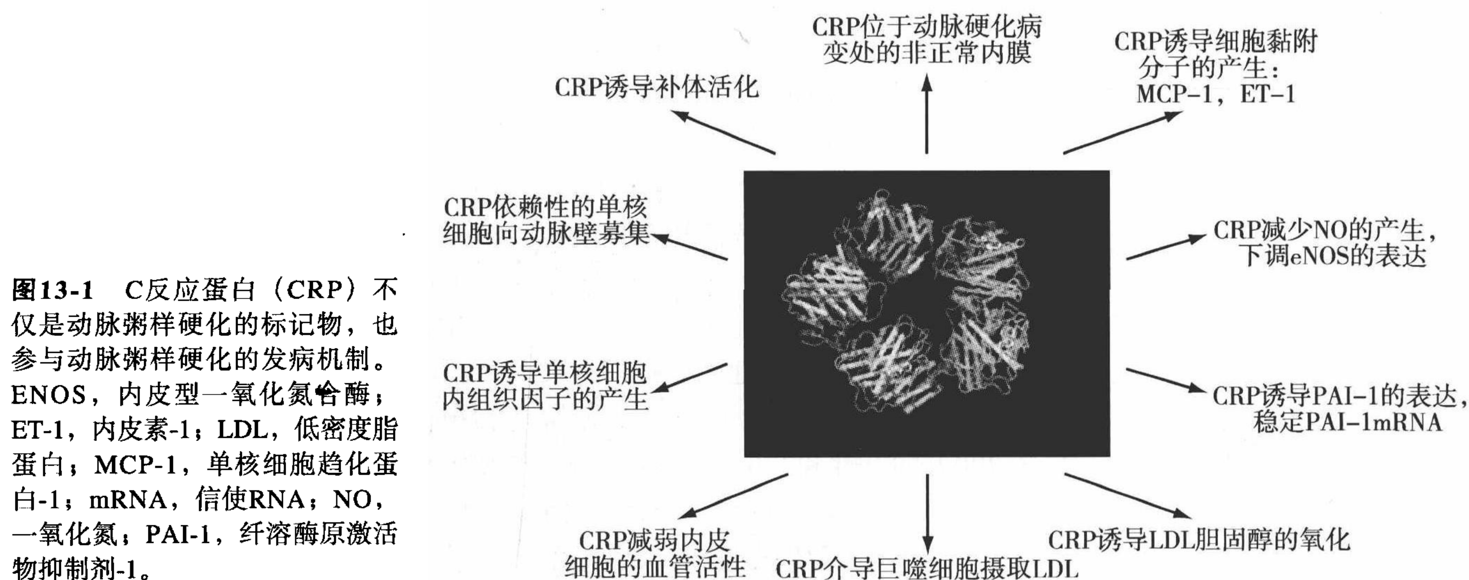


图13-1 C反应蛋白（CRP）不仅是动脉粥样硬化的标记物，也参与动脉粥样硬化的发病机制。ENOS，内皮型一氧化氮合酶；ET-1，内皮素-1；LDL，低密度脂蛋白；MCP-1，单核细胞趋化蛋白-1；mRNA，信使RNA；NO，一氧化氮；PAI-1，纤溶酶原激活物抑制剂-1。



表 13-1 评价超敏C反应蛋白在无症状男性和女性患者中对心血管事件预测价值的研究，表中列出多因素矫正后的比值比

研究	年份	研究人群	研究终点	矫正风险
MRFIT[10]	1996	男性	冠心病死亡	2.8（1.4～5.4）（OR）*
PHS[16]	1997	男性	首次心肌梗死	2.9（1.8～4.6）（RR）*
BRHS[12]	2000	男性	心肌梗死，冠心病死亡	2.13（1.38～3.28）（OR）†
WHS[23]	2002	绝经后女性	心肌梗死、卒中、血运重建治疗、心血管死亡	2.3（1.6～3.4）（RR）‡
WHI[11]	2002	绝经后女性	心肌梗死，冠心病死亡	2.1（1.1～4.1）（OR）*
Helsinki[13]	2000	血脂异常的男性	心肌梗死，冠心病死亡	3.56（1.93～6.57）（OR）§
HHS[15]	2002	男性	心肌梗死	1.6（1.1～2.2）（OR）*
Rotterdam Study[95]	2003	男性和年龄大于55岁的女性	心肌梗死	1.2（0.6～2.2）（OR）*
MONICA[24]	2004	男性	致死性/非致死性心肌梗死、心脏性猝死	2.21（1.49～3.27）（HR）¶
Reykjavik Study[32]	2004	男性和女性	冠心病死亡，非致死性心肌梗死	1.45（1.25～1.68）（OR）†
Framingham Offspring Study[14]	2004	男性和女性	新发心绞痛、心肌梗死、脑血管病、一过性脑缺血发作、心力衰竭、跛行	1.9（1.2～2.9）（HR）*
CHS[34]	2005	男性和年龄大于65岁的女性	心肌梗死，冠心病死亡	1.45（1.14～1.86）（RR）¶
FHS[22]	2005	男性和女性	心肌梗死，冠心病死亡，卒中	1.22（0.90～1.66）（RR）¶
ARIC[9]	2004	男性和女性	突发冠心病	2.53（1.88～3.40）（HR）¶
EPIC-Norfolk[21]	2006	男性和女性	突发冠心病	1.66（1.31～2.12）（OR）*

*四分位数端值
†三分位数端值
‡五分位数端值
§第4个四分位数与第1和第2个四分位数比较
¶大于3mg/L
ARIC，Atherosclerosis Risk in Communities，社区动脉粥样硬化风险研究；BRHS，British Regional Heart Study，英国地区性心脏研究；CHS，Cardiovascular Health Study，心血管健康研究；EPIC-Norfolk：European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition，欧洲癌症与营养前瞻研究；FHS，Framingham Heart Study，弗拉明翰心脏研究；HELSINKI，Helsinki Heart Study，赫尔辛基心脏研究；HHS，Honolulu Heart Study，火鲁奴奴心脏研究；HR，hazard ratio，风险比；MONICA，Monitoring Trends and Determinents in Cardiovascular Disease，心血管疾病监测；MRFIT，Multiple Risk Factor Intervention Trial，复合危险因素干预试验；OR，odds ratio，比值比；PHS，Physicians' Health Study，医师健康研究；RR，relative risk，相对危险；WHI，Women's Health Initiative，妇女健康行动；WHS，Women's Health Study，妇女健康研究.

检测hsCRP是一级预防筛查的经济有效的手段[36]。中危的患者如果还没有开始有效的降脂和阿司匹林治疗，在检测血脂的同时可以同时进行hsCRP的检测。因hsCRP的检测比较昂贵，这样可以避免在取得血脂化验结果后第二次抽血化验和安排再次就诊。并且，血脂正常而单独hsCRP水平的升高也可能提示患者的心血管病风险性增加[37]。

高水平的hsCRP也与2型糖尿病的发病风险增加相关[38-47]。并且，糖尿病或代谢综合征的患者中，hsCRP水平可进一步划分心血管疾病的风险[26]。伴hsCRP水平升高的代谢综合征患者应更积极地进行饮食和运动等生活方式的改善。hsCRP水平也与卒中风险相关[18,20,48-55]，相关RR为1.5～2.0，较LDL胆固醇与卒中风险的相关性更高。因此，hsCRP的检测应该作为卒中一级预防的风险评估工具。

JUPITER研究

最近完成的一项临床研究评价了他汀类药物治疗在高hsCRP水平伴低LDL胆固醇水平的无症状患者中的疗效，该研究即为确定他汀在一级预防中的应用：瑞舒伐他汀的国际评价研究（Justification for

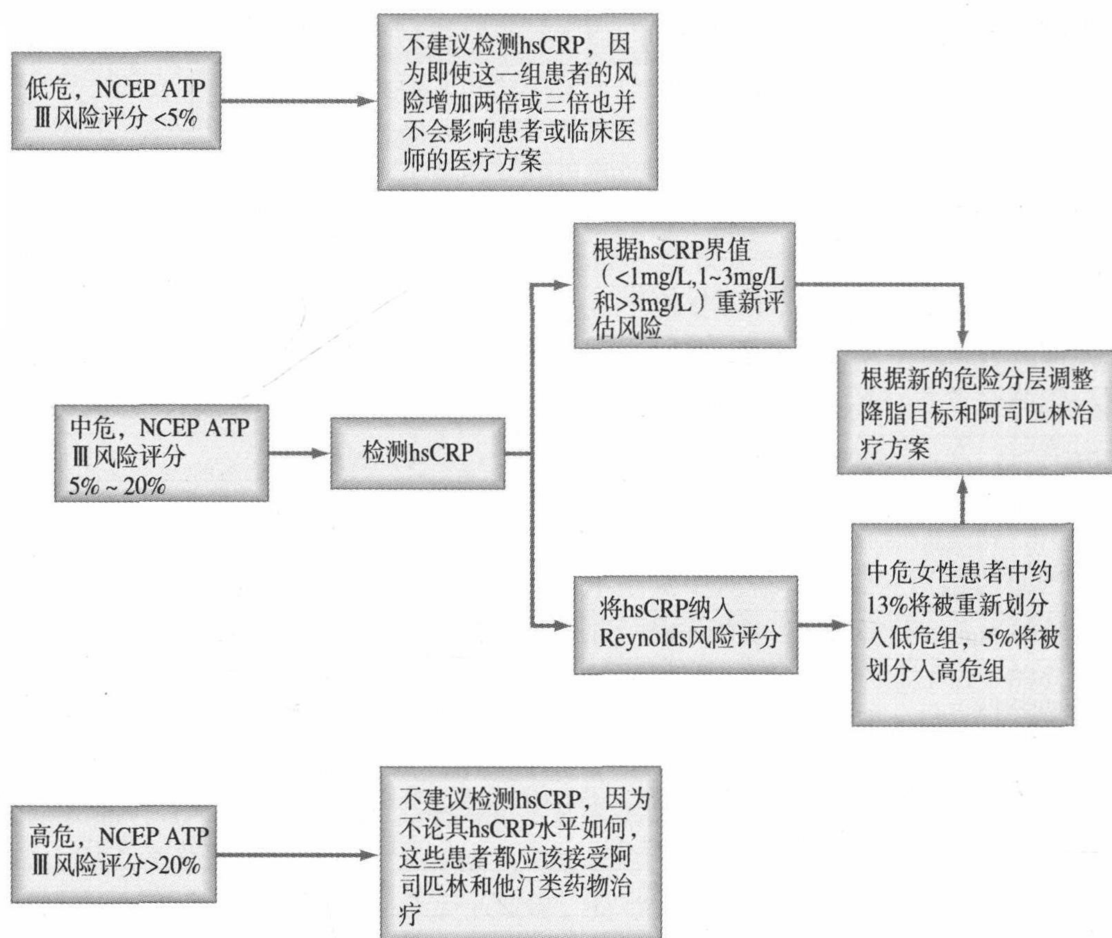


图13-2　hsCRP筛查流程。 HsCRP，超敏C反应蛋白；NCEP ATP Ⅲ，国家胆固醇教育计划成人组第三次报告。

the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin，JUPITER）。其总共入组了17 802名LDL胆固醇水平低于130mg/dl且hsCRP≥2mg/dl的患者，随机分入瑞舒伐他汀组（每天20mg）和安慰剂组[56,57]。JUPITER研究的设计方案见图13-3，入组患者的基线特征列于表13-2。JUPITER试验的特点在于使用hsCRP来划分入组人群。因此JUPITER研究中的患者人群与之前一级预防和二级预防的他汀类药物试验的人群截然不同（表13-3）。试验结果显示与安慰剂相比，瑞舒伐他汀降低CVD致病率和死亡率的益处较预期更高，因此阿斯利康公司已经宣布试验提前结束，对安慰剂组患者不使用瑞舒伐他汀被认为是不符合伦理的[58]。

二级预防

hsCRP水平对于冠心病患者有很强的预后价值。它可以预测稳定性冠脉疾病患者和急性冠脉综合征患者再发心血管事件的可能性[59-64]。hsCRP水平也可以预测冠脉搭桥术失败和支架内再狭窄的风险[65,66]。在这些患者中，低LDL胆固醇水平（<70 mg/dl）和低hsCRP（<2 mg/l）水平的患者所观察到的长期临床预后是最好的。同样，接受他汀药物治疗的冠心病患者中，LDL胆固醇和hsCRP水平均较低的患者预后最好[26,63,67,68]。实际上，hsCRP水平升高的患者从他汀药物治疗中的获益最大[67]。在普伐他汀或阿托伐他汀评估和感染疗法—心肌梗死溶栓22研究（the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22，PROVE IT–TIMI 22）和Aggrastat至Zocor（A～Z）研究中，hsCRP水平低于2mg/L在改善生存率和减少远期冠脉事件上与LDL胆固醇水平低于70mg/L有着同等的重要性（图13-4）[63,67]。冠心病患者的hsCRP水平降低与脑卒中风险的降低相关[69]。因此，应鼓励hsCRP水平≥2mg/L的患者进行更积极的生活方式的改善。

超敏C反应蛋白水平的变异

女性健康研究分析确定的对于CVD风险低、中和高RR的hsCRP界值分别为<1、1～3和>3mg/L[11]。美国、欧洲和亚洲的相关研究均采用了这些界值。



表 13-2　JUPITER试验的基线特征

基线特征	筛查队列（*N*= 90 000）	随机队列（*N*= 17 802）
年龄（岁）	65.7（60.2～71.0）	66.3（60.9～71.8）
女性（%）	37.2	38.2
种族（%）*		
白人	76.8	71.3
黑人	8.1	12.5
亚洲人	1.9	1.6
西班牙裔美国人	11.1	12.7
其他	2.1	2.0
教育（%）		
高中	NA	59.4
大学肄业	NA	17.7
大学毕业	NA	14.5
研究生	NA	8.4
体重指数（kg/m^2）	NA	28.4（25.3～32.0）
血压（mm Hg）		
收缩压	NA	134（124～145）
舒张压	NA	80（75～87）
正在吸烟（%）	NA	15.8
冠心病家族史（%）	NA	11.5
代谢综合征（%）	NA	32.1
使用阿司匹林（%）		
任何原因	NA	15.3
预防性	NA	14.0
总胆固醇（mg/dl）	204（182～226）	185（169～200）
低密度脂蛋白胆固醇（mg/dl）	124（105～143）	108（94～119）
高密度脂蛋白胆固醇（mg/dl）	51（43～62）	49（40～60）
非高密度脂蛋白胆固醇（mg/dl）	150（129～172）	134（118～147）
甘油三酯（mg/dl）	116（84～163）	118（85～169）
超敏C反应蛋白（mg/l）	1.9（1.0～4.1）	4.3（2.8～7.1）
血糖浓度（mg/dl）	NA	94（88～102）
糖化血红蛋白HbA1C（%）	NA	5.7（5.5～5.9）

除超敏C反应蛋白外，所有值均为百分数或中位数（四分位数间距）。目前数据时间：2007年7月27日

*筛查11，894名患者，种族数据丢失。

JUPITER，Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin，瑞苏伐他汀一级预防干预评价研究；NA，无数据.（Adapted from Ref. 57, with permission.）

支持在少数民族人群中使用这些hsCRP界值的证据很少，尽管多数目前可得到的少数民族的资料相对都是一致的[8]。

诸如身体素质[70]、肥胖[71-73]和吸烟[74]等大量的遗传和环境因素都能影响hsCRP水平。行为和生活方式（激素替代治疗、吸烟及饮酒）、社会统计学因素（年龄、教育及地理位置）、糖尿病及腹部或全身肥胖等因素均影响CRP水平的个体间差异，这些因素对女性变异率的影响可达22%，对男性变异率的影响可达30%[75]。遗传差异是剩余hsCRP水平变异率的原因。hsCRP的中位水平随性别和不同人种而不同。例如，黑人hsCRP水平普遍较白人和亚洲人群高[76,77]。并且，女性的hsCRP水平可能较男性高，但需进一步证实[5,78]。



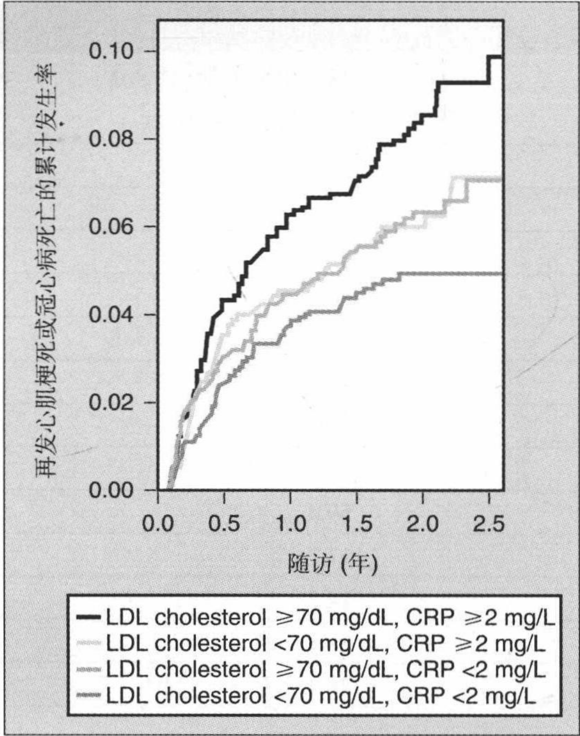


图13-3 PROVE IT–TIMI 22研究中低密度脂蛋白（LDL）胆固醇和CRP同时达标后，再发心肌梗死或冠心病死亡的累计发生率。(*Reprinted from Ref. 70, with permission.*)

超敏C反应蛋白的实验室检测

检测hsCRP不需禁食。个体间hsCRP水平的差异与胆固醇水平近似。因此，两次测定hsCRP值可增加hsCRP水平的预测价值。CVD风险随hsCRP水平呈线性增加。即使hsCRP水平的轻微升高（>1mg/L）也提示CVD风险性增加[79]。虽然五分类法（<0.5，0.5–1.0，1.0–3.0，3.0–5.0和 >5.0 mg/L）可能更有助于危险分层的划分[80]，目前推荐使用的hsCRP界值为<1,1～3和>3mg/L。因为hsCRP水平可能在急性相反应时假性增加，患者测定hsCRP时应处于代谢稳定状态，hsCRP大于5mg/L时应重复测定。即使是在胶原血管性疾病或其他潜在慢性系统性炎症存在时，hsCRP水平持续升高大于10mg/L提示CVD 的风险性很大[80]。

许多门诊部或住院部的实验室均同时能够提供风湿类疾病的常规CRP检测和心血管疾病的hsCRP检测。因此，当送检hsCRP检测评估心血管疾病风险时，应注明“hsCRP”或“心脏CRP”。目前有多种多样的商品化hsCRP检测工具，在门诊和住院部实验室均统一标准化[26]。hsCRP的检测对于NCEP ATP III

表 13-3 一级预防或高危患者中进行的JUPITER试验入组人群和既往他汀类药物试验人群的比较

	一级预防试验			高危患者试验			
	JUPITER*	WOSCOPS	AFCAPS	HPS	ALL-HAT	ASCOT	PROSPER
样本量（N）	17 802	6595	6605	20 536	10 355	10 305	5804
女性（N）	6801	0	997	5082	5051	1942	3000
时间（年）	进行中	4.9	5.2	5	4.8	3.3	3.2
既往脑血管病或冠心病（%）	0	0	0	65	14	14	44
糖尿病（%）	0	1	6	29	35	25	11
基线血脂（mg/dl）							
总胆固醇	183	272	221	228	224	213	221
低密度脂蛋白胆固醇	104	192	150	132	146	132	147
高密度脂蛋白胆固醇	51	44	36～40	41	48	50	50
甘油三酯	138	164	158	124	152	152	158
超敏C反应蛋白（mg/L）	≥2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
干预	瑞舒伐他汀 20 mg	普伐他汀 40 mg	洛伐他汀 20～40 mg	辛伐他汀 40 mg	普伐他汀 20～40 mg	阿托伐他汀 10 mg	普伐他汀 40 mg

基线血脂水平为平均值。(Baseline lipid levels are mean values.)

AFCAPS，Air Force/Texes Coronary Atherosclerosis Prevention Study，空军德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究；ALLHAT，Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack，抗高血压和降脂预防心肌梗死试验；ASCOT，Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial，盎格鲁-斯堪地那维亚心脏预后试验；HPS，Heart Protection Study，心脏保护研究；PROSPER，PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk，危险老人服普伐他汀的前瞻研究；WOSCOPS，West of Scotland Coronary Prevention Study，苏格兰西部冠脉预防研究。(Adapted from Ref. 57, with permission.)

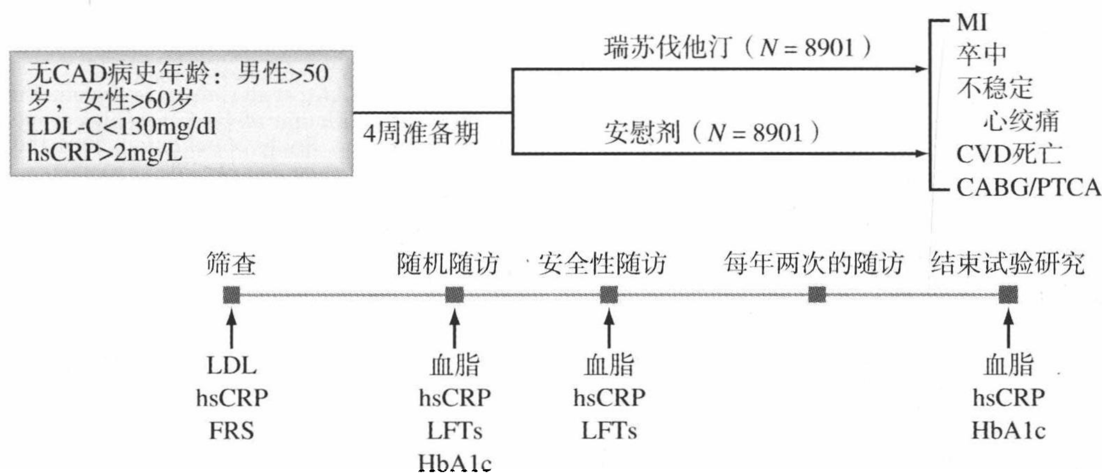


图13-4 JUPITER研究的设计方案。CABG/PTCA，冠脉搭桥术/经皮腔内冠状动脉造影；CAD，冠状动脉疾病；CVD，心血管疾病；FRS，Farmingham风险评分；HbA1C，糖化血红蛋白A1C；LDL，低密度脂蛋白；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；LFTs，肝功能检测；MI，心肌梗死。(Adapted from Ref. 59, with permission.)

评分中危的患者最有利。鉴于遗传因素对hsCRP水平的影响[75]，有早发动脉粥样硬化家族史的患者也能从hsCRP的筛查中获益。对于20～40岁的普通人群进行hsCRP的初筛也可能是合理的。尽管青少年中hsCRP水平升高也提示CVD风险性增加[37]，但在这些人群中检测hsCRP应基于个体情况。

统计学分析

风险评估模式的准确性可以用模式校准或模式区辨进行评价。模式校准根据该模式与一段时间后所观察到的实际风险的吻合度来评价预测概率的准确性。而模式区辨（由c-statistic确定）则提示患者的相对级别，未发生CVD的人群的预测风险值低于那些发生CVD的人群。更重要的是根据临床情况来决定是采用模式区辨还是模式校准方法[81]。如果目的是比较一个个体相对于其他个体发生某事件的概率，则采用模式区辨更合适。而如果目的是预测某个体在随访期间发生CVD事件的可能性，则采用模式校准更合理[82]。

探索相较传统危险因素，hsCRP的预后价值的多数研究均报道了OR值和多因素矫正后的RR值，或者接受者操作特征曲线（c-statistic）。结果确定后，c-statistic适宜于诊断性检测或回顾性病例对照研究[82]。但因其只是基于分级统计，不适合于风险预测模式[83]。而且，采用c-statistic将从风险预测模式中排除了血脂和血压，这些因素并不能显著改善或只是轻度改善c-statistic。相反，模式校准在评价相较实际所观察到的风险，预测概率的准确性方面更合适。

预测概率最重要的是与NCEP ATP Ⅲ评分系统比较，对危险分层重新分类并且保证重新分类的准确性。NCEP ATP Ⅲ全球风险评分中纳入hsCRP使得约40%的中危的女性患者被重新分类入更高或更低级别的危险分层[33]。这种利用hsCRP的重新分类较单独的NCEP ATP Ⅲ全球风险评分更准确[33]。利用hsCRP重新分类的益处在老年人[34]和男性人群[23]中也有相似的报道，尤其是对于中度危险分层的患者来讲。Reynolds风险评分将hsCRP和冠心病家族史也纳入了新模式中女性风险的评估，其较单独的NCEP ATP Ⅲ更准确[35]。

未来发展

虽然hsCRP水平与CVD风险之间的相关性已经确定，CRP本身对CVD病理生理学的直接影响尚不清楚。支持CRP参与动脉血栓形成的证据目前只局限于体外研究和动物实验模型[31]。动脉粥样硬化病变内存在CRP只能提示但不能证实该蛋白是诱发原因[30]。最近Pepys等[84]的研究结果显示，利用一种小分子合成物（1，6-双磷脂胆碱己烷）特异性抑制CRP的作用可以缩小大鼠心肌梗死的面积。

遗传学证据似乎支持CRP至少在急性动脉血栓形成中发挥作用。已证实CRP基因多态性是血浆CRP水平个体间差异的原因之一[85-89]，全基因组关联分析显示CRP水平还与一系列影响胰岛素抵抗、糖尿病、体重、早发动脉硬化和β细胞功能的多态性基因相关[89]。一些特异的CRP多态性与CVD事件的死亡风险性增加相关[90]。这些数据提示，无论是CRP水平或CRP功能变异的单独作用，还是二者共同作用，都直接与CVD的发病机制相关。一种解释是，心肌梗死时CRP作为急性相反应的一部分[91,92]，其水平的暂时升高可能会转而上调炎症介质的产生，增加心肌损伤、抑制心肌重塑或诱导动脉血栓事件的再发[93]。因此，遗传学决定的急性CRP水平上升程度或CRP功能的个体差异可能会影响急性冠脉综合征患者的临床预后。将来，对有CVD风险的个体进行CRP多态性的基因分型可能有



助于确定那些预后差的高风险人群，在这些人群中施行CRP靶向治疗可能是最有利的。

小结

总之，hsCRP是一项廉价且准确的检测手段，可以改善模式校准，较单独采用标准风险评估模式能更准确地预测CVD风险。一级预防和二级预防都证实了它的预测价值。一级预防中，它对中危的患者最有益，根据hsCRP将患者重新分类入更高或更低级别的危险分层并指导预防治疗。最近，JUPITER试验被宣布提前结束，因为他汀类药物治疗可以显著降低hsCRP水平升高伴正常或低LDL胆固醇水平的患者的CVD事件发生率，该试验结果即将正式发表。二级预防中，在LDL胆固醇基础上可以利用hsCRP来进一步进行危险分层，那些LDL胆固醇（<70mg/L）和hsCRP（<2mg/L）水平都偏低的患者的预后最好。

（靳文英　译）

参考文献

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al: Heart disease and stroke statistics—2007 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69–e171.
2. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898–904.
3. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al: Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003;290:891–897.
4. Ajani UA, Ford ES: Has the risk for coronary heart disease changed among U.S. adults? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1177–1182.
5. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH: The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1791–1796.
6. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, et al: 34th Bethesda Conference: Task force #1—Identification of coronary heart disease risk: Is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863–1874.
7. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
8. Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–369.
9. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837–842.
10. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case–control study. *Am J Epidemiol* 1996;144:537–547.
11. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al: Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: Prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study. *JAMA* 2002;288:980–987.
12. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al: Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199–204.
13. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al: Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:252–257.
14. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004;110:380–385.
15. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al: C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002;55:445–451.
16. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–979.
17. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM: C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C19–C31.
18. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, et al: C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. *Circulation* 2003;107:2016–2020.
19. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, et al: C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: A population-based cohort study. *Eur Heart J* 2005;26:1783–1789.
20. Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, et al: C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Stroke* 2006;37:27–32.
21. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al: C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 2006;187:415–422.
22. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, et al: C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473–2478.
23. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–1565.
24. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C: C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: Implications for future risk assessment: Results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349–1353.
25. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327–334.
26. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM: Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818–2825.
27. Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
28. Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
29. Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:A33–A46.
30. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL: Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039–1051.
31. Scirica BM, Morrow DA, Verma S, et al: Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? *Circulation* 2006;113:2128–2151.
32. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387–1397.
33. Cook NR, Buring JE, Ridker PM: The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21–29.
34. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, et al: C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2005;112:25–31.
35. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR: Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds risk score. *JAMA* 2007;297:611–619.

36. Blake GJ, Ridker PM, Kuntz KM: Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia. *Am J Med* 2003;114:485–494.
37. Zieske AW, Tracy RP, McMahan CA, et al: Elevated serum C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1237–1243.
38. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002;51:1131–1137.
39. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al: The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50: 2384–2389.
40. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al: C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51:1596–1600.
41. Thorand B, Lowel H, Schneider A, et al: C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: Results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med* 2003;163:93–99.
42. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al: Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003;52: 812–817.
43. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al: Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2003;52:1799–1805.
44. Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al: Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53: 693–700.
45. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssonen K, et al: C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403–1410.
46. Malik S, Wong ND, Franklin S, et al: Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein. *Diabetes Care* 2005;28:690–693.
47. Dehghan A, Kardys I, de Maat MP, et al: Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes* 2007;56:872–878.
48. Gussekloo J, Schaap MC, Frolich M, et al: C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1047–1051.
49. Ford ES, Giles WH: Serum C-reactive protein and self-reported stroke: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1052–1056.
50. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham Study. *Stroke* 2001;32:2575–2579.
51. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al: C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;108: 166–170.
52. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, et al: Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: Results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317–2322.
53. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479–2484.
54. Bos MJ, Schipper CM, Koudstaal PJ, et al: High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006;114:1591–1598.
55. Everett BM, Kurth T, Buring JE, Ridker PM: The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2235–2242.
56. Ridker PM, on behalf of the JUPITER Study Group: Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292–2297.
57. Ridker PM, Fonseca F, Genest J, et al: Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2007;100:1659–1664.
58. AstraZeneca: Crestor outcomes study JUPITER closes early due to unequivocal evidence of benefit [press release]. March 31, 2008. Available at: http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5385.aspx.
59. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–424.
60. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al: Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349: 462–466.
61. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–1465.
62. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al: Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147.
63. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al: Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006;114:281–288.
64. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al: Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105: 1760–1763.
65. Kangasniemi OP, Biancari F, Luukkonen J, et al: Preoperative C-reactive protein is predictive of long-term outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29: 983–985.
66. Hong YJ, Jeong MH, Lim SY, et al: Relation of soft plaque and elevated preprocedural high-sensitivity C-reactive protein levels to incidence of in-stent restenosis after successful coronary artery stenting. *Am J Cardiol* 2006;98:341–345.
67. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28.
68. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.
69. Mega JL, Morrow DA, Cannon CP, et al: Cholesterol, C-reactive protein, and cerebrovascular events following intensive and moderate statin therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:71–76.
70. LaMonte MJ, Durstine JL, Yanowitz FG, et al: Cardiorespiratory fitness and C-reactive protein among a tri-ethnic sample of women. *Circulation* 2002;106:403–406.
71. Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB, et al: Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation* 2004;109:3022–3028.
72. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM: Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA* 2006;295:1412–1419.
73. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999. 282:2131–2135.
74. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al: Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167–2176.
75. Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, et al: Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: The NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001;154:681–689.
76. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM: C-reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study). *Am J Cardiol*



2004;93:1238–1242.

77. Albert MA, Ridker PM: C-reactive protein as a risk predictor: Do race/ethnicity and gender make a difference? *Circulation* 2006;114:e67–e74.
78. Lakoski SG, Cushman M, Criqui M, et al: Gender and C-reactive protein: Data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort. *Am Heart J* 2006;152:593–598.
79. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al: Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1528–1536.
80. Ridker PM, Cook NR: Clinical utility of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham risk scores. *Circulation* 2004;109:1955–1959.
81. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA: Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;130: 515–524.
82. Gail MH, Pfeiffer RM: On criteria for evaluating models of absolute risk. *Biostatistics* 2005;6:227–239.
83. Cook NR: Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928–935.
84. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al: Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006;440:1217–1221.
85. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, et al: Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet* 2005;77:64–77.
86. Szalai AJ, Wu J, Lange EM, et al: Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline CRP level. *J Mol Med* 2005;83: 440–447.
87. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, et al: Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet* 2005;69:623–638.
88. Kathiresan S, Larson MG, Vasan RS, et al: Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation* 2006;113:1415–1423.
89. Ridker PM, Guillaume P, Parker A, et al: Loci related to metabolic-syndrome pathways including *LEPR, HNF1A, IL6R*, and *GCKR* associate with plasma C-reactive protein: The Women's Genome Health Study. *Am J Hum Genet* 2008;82:1–8.
90. Lange LA, Carlson CS, Hindorff LA, et al: Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events. *JAMA* 2006;296:2703–2711.
91. Kushner I, Broder ML, Karp D: Control of the acute phase response: Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235–242.
92. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, et al: Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239–243.
93. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, et al: C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999;190:1733–1740.
94. Mora S, Ridker PM: Justification for the use of statins in primary prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER)—Can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol* 2006;97: 33a–41a.
95. van der Meer IM, de Maat MP, Killiaan AJ, et al: The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1323–1328.

第 14 章

脂蛋白相关性磷脂酶A_2在血管疾病中的作用

Chris J. Packard

脂蛋白相关性磷脂酶A_2［Lipoprotein-associated phospholipase A_2，Lp-PLA_2；血小板活化因子乙酰水解酶（platelet-activating factor acetyl hydrolase，PAF-AH）］是血管疾病的一种新型生物标志物。此酶由单核/巨噬细胞系统在炎症介质的调控下产生。它的代谢与脂蛋白相关；其中约有80%与低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）结合，而15%与高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）结合。Lp-PLA_2可能同时存在致动脉粥样硬化及抗动脉粥样硬化作用，因此其与动脉粥样硬化的关系尚不明确。然而，针对普通人群及已知存在血管疾病人群的流行病学研究提示，Lp-PLA_2的质量及活性与冠心病事件呈正相关。亦有证据证明此酶的血浆浓度与脑卒中及心力衰竭相关。

迄今仍未明确如何将Lp-PLA_2的测定用于冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary heart disease，CHD）的风险预测及改善治疗策略。它是一个中等强度的风险因素，与C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）及其他炎症标志物有着相似的作用。关于基因型-表型的研究及集中多个研究数据的更大规模的研究将提供进一步的信息。由于此酶在促进LDL的氧化和血管壁炎症的过程中发挥的作用，它可能成为一个新型药物靶点。

动脉壁的炎症被认为是动脉粥样硬化发病机制的中心环节。先天性免疫系统、内皮细胞及平滑肌细胞之间的相互作用导致了脂质斑块在易感部位的发生及发展[1]。引起这一过程的原因尚不明确，但是大量证据提示，氧化的脂质起到了重要作用[2]。目前这些氧化脂质的来源仍不明，但很多脂质极有可能是来自于血浆脂蛋白的脂质成分的。流行病学研究显示，循环中的LDL水平与疾病的进展程度呈正相关，并且临床试验证实降低LDL水平可使急性冠脉事件的风险降低，这都提示两者之间存在因果关系[3]。目前大量研究关注的是LDL在动脉壁的内皮下聚集的早期后果。脂蛋白与黏蛋白等细胞外基质成分相结合，并维持很长时间而最终被自由基破坏[1,4]。由此产生的氧化LDL极有可能是从内皮细胞激活、单核细胞募集到细胞因子释放的整个炎症过程的启动因子。

存在于循环及动脉壁中的磷脂酶与具生物活性的脂质产物的生成及降解有关。各种酶的特异性分布部位、生物活性及底物特异性，决定了它们特异性的病理生理学关联。其中，不断扩大的磷脂酶A_2（PLA_2）超家族中的两个成员被认为与动脉粥样硬化及心脏病的风险性相关。其中一个是分泌型PLA_2[5]，另一个即本章的主题，Lp-PLA_2，通常也被称为PAF-AH[6-8]。PLA_2存在于细胞内及细胞外间隙，它可催化磷脂分子*sn*-2部位的脂肪酸的水解作用，而生成脂肪酸及溶血卵磷脂。此水解过程将疏水性的



膜或脂蛋白成分转换为水溶性增加并具有生物活性的两种组分；如，溶血卵磷脂对内皮细胞具有极大作用并被认为是致动脉粥样硬化成分[9]。

分泌型PLA_2的优先底物是完整的磷脂，其作用产生的磷脂颗粒较小并较易被氧化[10]。循环中高水平分泌型PLA_2与健康个体[11]及既往心血管疾病的患者[12]增加的CHD风险相关。相反，Lp-PLA_2主要作用于*sn*-2部位的脂肪酸，即已被自由基改变的氧化脂质。此外，血小板活化因子（platelet-activating factor，PAF）也是该酶的底物；此分子与血栓形成相关，因此理论上讲会增加患CHD的风险。但Lp-PLA_2对于血管形成的作用不确定；一方面，清除了PAF及氧化磷脂而降低急性冠脉事件的风险，但另一方面，由于产生短链、氧化的脂肪酸及溶血卵磷脂可能是不利的。可能正由于上述相反的作用，一些动物模型及人群研究得出的Lp-PLA_2对心血管疾病的作用结果是相互矛盾的。

目前研究的热点是关于有助于预测疾病风险因素的生物标志物。在动脉粥样硬化领域也正研究一些可能的标志物，尤其是与慢性炎症相关的标志物。CRP白细胞总数、白介素-6（interleukin-6，IL-6）等炎症前细胞因子已经证实有助于预测CHD的风险[13,14]。Lp-PLA_2由单核/巨噬细胞产生并在粥样硬化斑块中含量较高，因此也极有可能成为下一个生物标志物。更进一步说，根据推测Lp-PLA_2从LDL的氧化到内皮细胞的激活及单核细胞募集的致病过程中发挥作用，它可能成为一个药物治疗的新靶点。下面将详细讨论Lp-PLA_2的生物学及流行病学特点及如何利用它指导CHD高危患者的治疗。由于其可能成为新的药物靶点，降脂药物对血浆中Lp-PLA_2水平的作用也将一并阐述。

脂蛋白相关性磷脂酶A_2的生物学

Lp-PLA_2主要由单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞及肥大细胞生成。分子量50-KD，为非Ca^{2+}-依赖型磷脂酶（EC 3.1.1.47），是磷脂酶A_2超家族的一员[7,9]。由于具有降低及灭活血小板活化因子的作用，因而此酶最初被称为血小板活化因子乙酰水解酶（PAF-AH）。然而，因Lp-PLA_2更能体现与血浆脂蛋白的关系，也表现了底物特异性，因此此命名使用更广泛。早期研究提示，干扰素-γ及细菌多糖［脂多糖，lipopolysaccharide（LPS）］等炎症介质均可调节Lp-PLA_2的生成[15]。长期以来，脂多糖对Lp-PLA_2的生成起到刺激还是抑制的作用尚不明确，而现在认为起何作用取决于造血细胞谱系的细胞类型[16]及细胞的分化阶段[17]。Asano等人[16]在对具有不同Lp-PLA_2基因型的骨髓移植受体的研究中发现造血细胞为Lp-PLA_2的最初来源。

最近的研究提示，人类及鼠类的巨噬细胞接触脂多糖后可通过p38细胞分裂素（丝裂原）活化蛋白激酶途径增加Lp-PLA_2的合成[17]。对含有大量活化巨噬细胞的粥样硬化斑块的研究显示，其存在高水平的Lp-PLA_2[18,19]，史等人[20]观察到存在糖尿病及高脂血症的猪其外周血单核细胞中Lp-PLA_2信使RNA水平明显增加。在这些动物模型中，Lp-PLA_2的生成都伴随着白细胞的活化，在体外则能被脂多糖及INF-α诱发。因此，增加的Lp-PLA_2表达似乎是单核细胞/巨噬细胞活化在动脉粥样化加速形成的条件下得到的非特异性反应的一部分。此结果的原因尚不明确，但可能与在此条件下需更多水解及灭活PAF及氧化脂质等底物相关。但是，在此过程中，Lp-PLA_2的作用可导致不良作用，尤其是在动脉壁中，Lp-PLA_2反应的产物本身就是强力的炎症介质（图 14-1）。

Lp-PLA_2 在循环中结合于脂蛋白。因为Lp-PLA_2的N端与LDL残余部分的主要蛋白——载脂蛋白B-100（apolipoprotein B-100，apoB-100）的C端存在独特的蛋白-蛋白相互作用，循环中此酶约有80%与脂蛋白LDL结合，与HDL相结合的绝大部分（15%）[22,23]是与Lp-PLA_2的N-糖基化程度相关[24]。更进一步的研究显示，此酶更倾向结合于致密小LDL，在血浆甘油三酯水平升高（如>1.5 mmol/L）的受试中通常存在脂蛋白的结构变异型[8,23]。似乎致密小LDL的apoB变异型较正常大小LDL更易结合于Lp-PLA_2，此结论尚未得到实验的证实。带负电荷的LDL是一个较少的血浆类型，普遍认为其每一粒子中具有最佳比例的Lp-PLA_2[25]，其在PLA_2活性产物中含量丰富。致密小LDL和阴离子LDL均被高度怀疑是致动脉粥样硬化的；致密小LDL及阴离子LDL均被认为具高致动脉粥样硬化活性；目前仍只是推测此作用一部分是由于在每一颗粒中Lp-PLA_2含量增加。其他动物种属（如啮齿类、狗及兔子）的Lp-PLA_2或apoB的序列变化破坏了两者间的物理连接，因此没有结合于LDL的Lp-PLA_2[9]。

高脂血症状态与Lp-PLA_2的分布明显相关。Tsimihodimos等人[23]报道，在杂合子或纯合子家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）

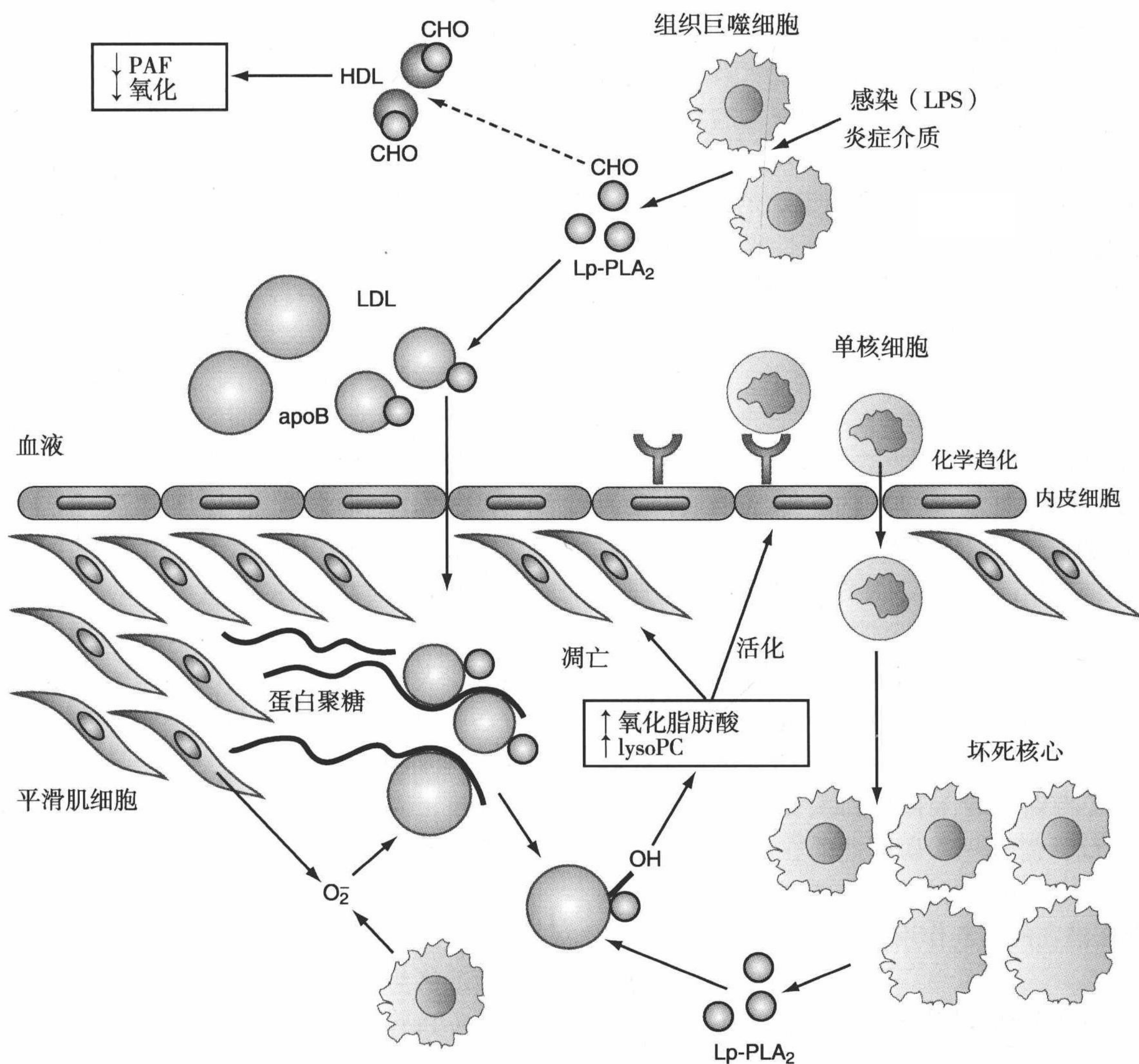


图14-1 Lp-PLA$_2$在动脉粥样硬化中的作用。公认的过程是，Lp-PLA$_2$由体内的单核细胞/巨噬细胞系统分泌。炎症介质及细菌脂多糖（LPS）能调节Lp-PLA$_2$的生成。Lp-PLA$_2$通过蛋白质与蛋白质之间的相互作用主要与载脂蛋白B（apoB）结合，也与高密度脂蛋白（HDL）结合。致密小低密度脂蛋白（LDL）（小颗粒）比普通大小的脂质颗粒与LP-PLA2有更强的亲和力。Lp-PLA2：LDL复合物穿入内皮下并通过细胞外蛋白聚糖黏附停留。动脉壁细胞释放自由基，例如过氧化物，这导致脂蛋白成分中的脂质和蛋白质氧化破坏。LP-PLA2从破坏的LDL中释放氧化脂肪酸，因而产生的溶血磷脂酰胆碱（lysoPC）是水溶性的，并吸收至这种颗粒。Lp-PLA$_2$的两种活化产物均有潜在致动脉粥样硬化的生物学效应。例如，它们有促进内皮活化，继而表达细胞黏附分子的作用；此外，它们也有单核细胞趋化剂的作用。单核细胞募集并转变为巨噬细胞导致Lp-PLA$_2$在动脉粥样硬化病变处进一步的表达。碳水化合物（CHO）；血小板活化因子（PAF）。

的个体中，不仅由于LDL颗粒数增加而导致循环中Lp-PLA$_2$水平升高，而且各粒子的平均Lp-PLA$_2$活性增加50%。在这些患者中，尽管在FH患者中LDL增加得最多的是正常大小的粒子。但Lp-PLA$_2$优先结合于密度较高的LDL，此结论可能能通过FH患者改变的LDL结构或存在的动脉粥样硬化或前文中提到的猪模型的全身炎症反应来解释[17]。相反，在对照组及FH受试组中，与HDL结合的Lp-PLA$_2$均较多。

由LDL运载的Lp-PLA$_2$和与HDL结合的Lp-PLA$_2$对动脉粥样硬化形成可能发挥不同的作用。后文将会提到，目前已明确血浆Lp-PLA$_2$水平（主要反映了与LDL结合的酶量）与动脉粥样硬化及血管事件的风险呈正相关。即由LDL运载的Lp-PLA$_2$被认为是起致动脉粥样硬化作用的。我们可以想象这样的过程：可能在致炎症反应的细胞因子的作用下，Lp-PLA$_2$被全身各处的单核/巨噬细胞释放，进入血液循环，并与作为此酶的存储器的LDL结合（见图14-1）。LDL：Lp-PLA$_2$复合物穿过动脉壁并由于脂蛋白被细胞外蛋白聚糖阻留而沉积在内皮下间隙[4]。并在动脉壁的环境中，LDL受到包括氧化亚氮、超氧离子等自由基的作用，其包含的脂质也随之被氧化。Lp-PLA$_2$随后在最佳部位发挥作用将脂蛋白变为氧化的短链脂



肪酸及溶血卵磷脂，而溶血卵磷脂具有高致炎性，从而影响内皮细胞的功能并促进单核细胞募集到此处[8,9]。这些进入增长的病变部位的单核细胞本身可激活并促进单核细胞进一步释放Lp-PLA$_2$。支持这一概念的是，已有研究显示在人类及兔子的粥样硬化病变处巨噬细胞表达Lp-PLA$_2$[18]，在心源性猝死的患者中取得的冠状动脉病变段中的坏死核及薄纤维帽中Lp-PLA$_2$含量最多[19]。此外，Lp-PLA$_2$ 的活性也与血浆中氧化LDL的优势相关[26]。

在通过基因治疗改变Lp-PLA$_2$水平的粥样硬化的动物模型中得到了不同的观点。例如，通过腺病毒将人类Lp-PLA$_2$基因（*PLA2G7*）整合到apoE-缺失的鼠类上，可增加血浆及HDL-相关的Lp-PLA$_2$水平（鼠类的LDL不结合Lp-PLA$_2$），并导致动脉壁平均厚度的下降及更少的自发的动脉粥样硬化[27,28]。进一步研究显示，此操作使所有的脂蛋白未受到氧化，并且HDL-相关的Lp-PLA$_2$抑制泡沫细胞的形成，并促进胆固醇从巨噬细胞中外流[29]。通过此研究可得出，在一定条件下，特别是结合于HDL时，Lp-PLA$_2$具有有益作用。因此，需进一步研究此酶在LDL及HDL中的分布，在设计抑制此酶的新型治疗方法时需认识到Lp-PLA$_2$存在潜在的有利作用。

脂蛋白相关性磷脂酶A$_2$的流行病学

自2000年最早发表的研究以来[22,30]，一系列研究显示在无症状个体及确诊CHD的患者中，Lp-PLA$_2$的血浆水平与急性冠脉事件呈正相关。对此关系的解读是复杂的：在生物学方面，致病机制尚不明确；在统计学方面，由于Lp-PLA$_2$与LDL强烈相关并可能存在混杂因素，因此可能需要多变量模型。从前面描述此酶的特性可得出，Lp-PLA$_2$与CHD的关系可能是间接的，由于它是LDL过量的间接标志物[31]，或者是全身炎症反应时会非特异性增加的显示剂，或者是反应了在粥样硬化病变中活化巨噬细胞的存在。而另一种可能则是此酶可能与导致内皮功能异常与病变不稳定直接相关。本节将讨论流行病学调查的结果，从而讨论这些不同的可能性。首先，让我们了解Lp-PLA$_2$测定系统的特征，这将有助于下一步理解。

血浆Lp-PLA2的测定

Lp-PLA$_2$因可以水解PAF而被发现，而其可作为底物标记PAF的作用至今仍是活性分析的作用原理[7]。根据与LDL或HDL的相关性，Lp-PLA$_2$的构象，以及其活性位点的活性均会有所不同，因而在理论上统一测定Lp-PLA的分子活性的所有方法均存在局限性。GaLp等人[31]分别检测了LDL、HDL及其亚组分中Lp-PLA$_2$的比活度（单位质量的活性），并报道了它们之间的差异，这有助于发现Lp-PLA$_2$与脂蛋白的不同的结合位点及解释Lp-PLA$_2$的失活；例如，HDL上的Lp-PLA$_2$的比活度是LDL上的1/8。

理论上，对蛋白质单位质量的测定克服了许多基于活性评价酶水平的问题。酶联免疫分析法广泛应用于早期的流行病学研究中[22]，而产生了商业化的配套产品[32]。继而开始应用两种高度特异性的单克隆抗体及重组的Lp-PLA$_2$标准。可能是由于校准的区别，原始的及商业化的质量分析的测量值之间存在差异。大部分同时测定Lp-PLA$_2$活性及质量的研究所获得的二者相关性均不强（r=0.5），问题仍然是这两种方法哪种更精确[33,34]。目前一些研究提示，质量与CHD风险存在更强的独立关系，而另一些研究的结论却相反，因而确定哪种是最佳的风险预测因子还为时尚早。

Lp-PLA$_2$与无CHD患者的心血管事件风险

西苏格兰冠心病预防研究（The West of Scotland Coronary Prevention Study，WOSCOPS）是第一个报道Lp-PLA$_2$与冠心病事件风险的大规模研究。该项嵌套病例对照研究发现，血浆Lp-PLA$_2$质量升高1个标准差（standard deviation，SD）就导致致死性心肌梗死（myocardial infarction，MI）或心源性猝死的风险增加20%［OR，1.20；95%（CI），1.08–1.35］。Lp-PLA$_2$水平高于95%百分位数水平的中年男性高胆固醇血症患者的冠心病事件风险两倍于其水平低于5%百分位数的患者。同样，以冠状动脉再血管化为研究终点的研究也观察到了风险的提高。研究中也测定了其他的炎症标志物（CRP、白细胞计数和纤维蛋白原），以上因素均与风险相关。然而，Lp-PLA$_2$与以上指标却无强烈相关性（表14-1），且在多变量模型中，以上指标并未减弱Lp-PLA$_2$质量与风险的相关性。实际上Lp-PLA$_2$与CHD的关系独立于基础风险因素（年龄、血压、吸烟）、脂蛋白的比例（甘油三酯、LDL胆固醇、HDL胆固醇）及炎症标志物的组合（图14-2）。

关于Lp-PLA$_2$与CHD风险的关系的首次报道发表后，又有4项进一步关于一般人群的研究。其



表 14-1	Lp-PLA$_2$与风险因素及炎症标志物的关系			
变量	WOSCOPS[30]	MONICA[34]	Rotterdam[47]	Ludwigshafen[48]
年龄	0.013	0.12*	0.025	
男性			0.16*	
体重指数	−0.034	−0.06	0.074†	
收缩压	−0.008	0.02	0.07†	
胆固醇	0.17†	0.30*	0.42*	0.57*
甘油三酯	−0.048			0.24*
LDL胆固醇	0.21*			0.52*
HDL胆固醇	0.044	0.09†	−0.28*	−0.17*
纤维蛋白原	0.086†			−0.018
白细胞计数	0.023		0.06†	0.074*
C反应蛋白	0.019	0.06	−0.01	0.001
血淀粉酶				−0.068*

*$P < 0.001$；†$P < 0.05$.

BP，血压；LDL，低密度脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白；CRP，C反应蛋白；SAA，血淀粉酶

数据来自Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H, et al等人：Lp-PLA通过CRP增加普通健康中年男性的冠脉事件发生风险：结果来自于一项随访14年的德国南部人群的大型队列研究。Circulation 2004;110:1903-1908; Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, 等人：Lp-PLA$_2$活性与CHD和缺血性卒中相关：Rotterdam研究。Circulation 2005；111:570-575；Packard Cl，O' Reilly DS，Caslake MJ等人：Lp-PLA$_2$是CHD的独立预测因素。西苏格兰冠心病预防研究组。N Engl J Med 2000;343:1148–1155; and Winkler K, Winkelmann BR, Scharnagl H, 等人：血小板活化因子乙酰水解酶活性独立于系统性炎症和其他风险因素预示冠脉疾病的造影结果。Ludnigshafen风险和心血管健康研究. Ciraulation 2005; 111:980-987.

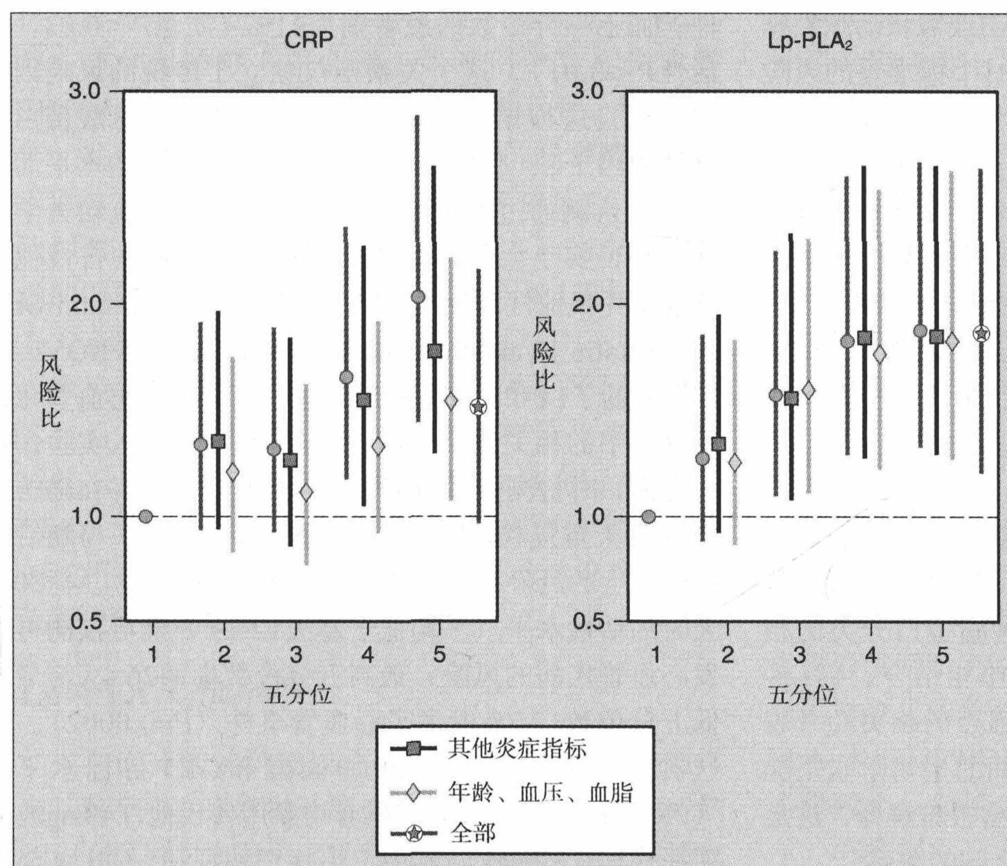


图14-2 西苏格兰冠心病预防研究（West of Scotland Coronary Prevention Study，WOSCOPS）中C反应蛋白（CRP）、脂蛋白相关性磷脂酶A$_2$（Lp-PLA$_2$）与血管事件风险的关系。WOSCOPS的研究对象为中年男性，根据其基线Lp-PLA$_2$质量将其四等分组。在5年的随访中估测了患者发生某一事件（心肌梗死或再血管化）的风险并计算了每一组间风险比值。CRP和Lp-PLA$_2$存在单变量相关性（实线圆与95%可信区间）。建立的模型包括了有意义的变量和其他炎症标志物（正方形）、传统风险因素（菱形）和以上的联合（星形）。(*Redrawn from Packard and colleagues,*[30] *by permission*)



中，妇女健康研究[35]发现血浆Lp-PLA$_2$质量与非致死性MI、冠状动脉性猝死和脑卒中存在正相关的趋势。Lp-PLA$_2$的第4与第1四分位数的相对风险分布为1.73（P=0.14）。但与WOSCOPS的结论相反的是：当统计模型包含LDL胆固醇和HDL胆固醇水平时，这种相关性明显减弱（第4与第1四分位数的相对风险为1.08）。本研究中同样值得注意的是，激素替代治疗可以影响Lp-PLA$_2$的水平，使其降低20%（P<0.0001）。社区动脉粥样硬化风险研究（Atherosclerosis Risk in Communities，ARK）分别检测了男女患者Lp-PLA$_2$与突发CHD的关系。Ballantyne等人[36]报道了第3与第1三分位数的Lp-PLA$_2$质量的风险比为1.78，而CRP的该比为2.53。Lp-PLA$_2$与LDL胆固醇呈正相关（r=0.36），与HDL胆固醇呈负相关（r=−0.33）。模型中包含脂蛋白水平使第3与第1三分位数的风险比明显降低至1.16（95% CI，0.82～1.65），则Lp-PLA$_2$与突发CHD不再存在显著相关性。研究还发现，男性的Lp-PLA$_2$质量比女性高24%，白种人比黑种人高15%。如以LDL水平低于130mg/dl对人群进行亚组分析，则Lp-PLA$_2$仍可保持与CHD的显著相关性。趋势追踪及心血管疾病因素研究（The Monitoring of trends and Determinants of Cardiovascular Diseases，MONICA）——发表于2004年[37]的Augsburg研究。该研究对男性患者超过14年的随访中发现，Lp-PLA$_2$质量与MI或冠状动脉性猝死的风险因素存在相关性；每增加1个标准差的风险比在单变量分析中为1.37（95% CI，1.16～1.62），在用包含脂蛋白等基础风险因素校正过的模型中则为1.23（95% CI，1.02～1.47）。近来，在鹿特丹研究中，Oei等人[38]观察了7983名大于55岁的男性及女性患者，其Lp-PLA$_2$活性与CHD存在明显的联系。第4与第1四分位数的Lp-PLA$_2$活性的风险比为2.36（95% CI，1.58～3.52），且独立于包括脂蛋白水平在内的其他风险因素。

基于以上研究的结论是：Lp-PLA$_2$质量是人群CHD风险的较强的预测因子。血浆水平受性别及激素治疗影响，与LDL胆固醇水平正相关。最后一项研究预测了已知的Lp-PLA$_2$与这种脂蛋白分类的相关性。血浆甘油三酯与致密小LDL相结合，但Lp-PLA$_2$水平与甘油三酯显然不存在强烈的相关性（表14-1）。Lp-PLA$_2$与LDL胆固醇之间的生物学联系提示：包含以上两个变量的统计学模型很难解释，这是因为二者会过校正Lp-PLA$_2$与风险之间的关系。

已知的冠心病患者的脂蛋白相关性磷脂酶A$_2$

通过一系列报道分析，目前明确的是Lp-PLA$_2$是频发CHD的风险因素。Blankenberg等人[39]通过一项病例对照研究发现，与最低四分位数的Lp-PLA$_2$活性的患者相比，Lp-PLA$_2$活性处于最高四分位数的患者发生CHD的风险将升高1.8倍（P=0.048），风险比升高3.9倍（P<0.0001），患者服用他汀类或一种血管紧张素转换酶抑制剂将被排除。这种相关性独立于其他风险因素及血浆Lp-PLA$_2$。由于是针对一般人群的研究，Lp-PLA$_2$活性与其他炎症标志物如IL-6、纤维蛋白原和CRP并未表现出较强的相关性（r<0.2），提示已知的CHD相关慢性炎症发生恶化的患者Lp-PLA$_2$存在单独调节（见表14-1）。Brilakis等人检测了接受血管造影患者的Lp-PLA$_2$质量，获得的血浆中Lp-PLA$_2$的每个标准差的风险比为1.28 （95% CI，1.06～1.54）。本项研究的单变量分析提示Lp-PLA$_2$与血管造影证实的疾病相关，而多变量分析未获得此结论。

另外，在一项超过1000名CHD患者的综合研究中，Koenig等人[33]测定了血浆Lp-PLA$_2$的质量及活性。两个变量均获得了相似的结果——与其他风险因素及未来心血管事件的相关性。Lp-PLA$_2$质量或活性位于下三分位数的患者中有5%的人发生了冠心病事件，而上三分位数的患者则为11%（质量P＜0.03，活性P＜0.01）。这个关系不仅独立于传统的风险因素，而且这种相关性并不随着CRP、半胱氨酸蛋白酶抑制因子C、肌酐清除率或血浆脑钠尿肽的水平而减弱。这就通过其他炎症指标如肾病或血流动力学压力等证实了生物标志物的可用性。大型的普伐他汀或阿托伐他汀评价及感染实验研究（Pravastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Trial，PROVE-IT）检验了LP-PLA2与随后的冠心病事件、再血管化及脑卒中的相关性[34]。在收集基线数据（纳入实验10天之内）时检测血浆LP-PLA2活性和质量，并在随访的第30天重复检测。但并未观察到基线水平与随后事件发生的风险存在显著的相关性（P＝0.88）。但30天时的活性水平（平均低于基线12.7%）确可预测再发心血管疾病的风险；最高五分位数中的26.4%与最低五分位数17.7%发生了心血管事件（P=0.0002）。这独立于已达到的LDL胆固醇和CRP目标水平（PROVE IT研究的所有患者均服用普伐他汀40mg或阿托伐他汀80mg）。其中，治疗用他汀和Lp-PLA$_2$与



风险关系的相互作用至今仍无正式的统计学证据，但这种相关性似乎随着高剂量阿托伐他汀的应用而减弱。测定Lp-PLA$_2$质量时，用达标的LDL胆固醇水平和其他临床风险因素校正后，Lp-PLA$_2$质量与风险因素并未显示出显著的相关性（风险比，0.98；95% CI，0.76～1.25）。第三项研究[41]观察到在多变量模型中，心梗后患者的Lp-PLA$_2$活性甚至取代apoB成为再发心血管事件的最强预测因子。需要注意的是，获得该惊人结论的研究规模仅为766名患者。

相反，Koenig等人[33]，Oldgren等人[42]报道了纳入两项主要短期干预的临床试验的患者,其在超过1年的随访中，Lp-PLA$_2$质量与死亡或缺血事件的风险缺少相关性。不过，对事件发生后立即采取了血样可以解释这些似乎并不一致的结果。虽然作者未观察到Lp-PLA$_2$在急性期的变化，但PROVE IT研究的结论说明采样应该至少延迟到急性期后1个月的时间。这样，同无冠心病患者一致，那些已知冠心病患者的Lp-PLA$_2$与冠心病事件似乎存在显著相关性；即在一级和二级预防方案中，虽然患病的一般人群的Lp-PLA$_2$浓度通常较高，但血浆Lp-PLA$_2$每1个标准差的升高对应的风险比大约是相等的。

Lp-PLA$_2$与心衰

Lp-PLA$_2$在心血管病理学中可能发挥的作用在鹿特丹研究[43]中有进一步的探索，此项研究就Lp-PLA$_2$与心衰的风险联系了起来。入选时测定已知未患CHD或心衰的1820名患者的Lp-PLA$_2$活性。随访6.7年，发现94例心衰；随访中出现MI的患者被排除。本研究观察到血浆Lp-PLA$_2$活性和CRP独立于其他风险因素而预测突发的心力衰竭。用本队列中可能混淆的因素校正后，Lp-PLA$_2$活性第4与第1四分位数时心力衰竭的风险比为2.33 （95% CI，1.21～1.49）。这个惊人的结论提出了MI与心力衰竭的不同病因因素；后者的病理学较复杂，动脉粥样硬化斑块的形成并不起显著作用。慢性炎症过程反映在Lp-PLA$_2$与CRP水平的升高上，其对心室重构的影响可能是产生前述相关性的原因。以上具有挑战性的结论需要其他大规模实验的重复。

Lp-PLA$_2$与脑卒中

在流行病学研究或临床实验的综合终点中通常包括脑卒中，以求抛开脑血管与心血管疾病发病机制的内在区别对血管风险进行总体的评价。但几项研究已经个别报道过血浆Lp-PLA$_2$与脑卒中和CHD风险的关系。例如，在ARIC[44]发现除传统因素如高血压、糖尿病、年龄和种族外，Lp-PLA$_2$和CRP是缺血性脑卒中的独立预测因子。在包括脂质和降压药物的完全校正过的模型中，Lp-PLA$_2$质量位于上与下三分位数的风险比为1.91（95% CI，1.15～3.18）；CRP的风险比为1.87（95% CI，1.13～3.10）。与CRP和Lp-PLA$_2$水平较低的患者相比，这两个变量较高的患者患脑卒中的风险是前者的11倍。Oei等人[38]在鹿特丹研究中提供了相似的结论。110名年龄超过55岁的男女患者及1820名对照患者被选入队列。随访时间超过6.4年，Lp-PLA$_2$活性分别在最高与最低五分位数的患者缺血性脑卒中的风险比为1.97（95% CI，1.03～3.79）。同样，这种相关性独立于传统风险因素、其他炎症标志物和入组时CHD患病情况。

PROVE IT研究的队列为存在心脏疾病的患者，相反其并未发现Lp-PLA$_2$活性和质量与脑卒中存在联系的证据[34]。随访30天时测定的第5与第1百分位Lp-PLA$_2$活性的校正风险比为0.97（无显著性）。同样，普伐他汀对老年患者风险的影响的前瞻性研究（Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk，PROSPER）发现，Lp-PLA$_2$质量和活性与突发的CHD而不是脑卒中存在联系。PROSPER研究纳入70岁以上的存在心血管事件或由于高血压、吸烟或糖尿病男女患者而被列入高危的患者（M. J. Caslake和C. J. Packard，未发表数据）。

Lp-PLA$_2$及CHD相关的观察是统一的，但Lp-PLA$_2$是否是缺血性脑卒中风险的预测因子仍无定论。人群研究的结论确是如此，但存在心血管事件个体研究并不支持该结论。因为LDL并不是脑卒中的风险因素，正如Ballantyne等人[44]所提出的Lp-PLA$_2$与脑卒中的正相关性为他汀降低脑卒中风险提供了解释，因此降低了循环中的Lp-PLA$_2$水平（见后）。

Lp-PLA$_2$与动脉粥样硬化

动脉粥样斑块富含Lp-PLA$_2$，在进展中的斑块处Lp-PLA$_2$对致动脉粥样硬化斑块的释放起着关键作用。因而，对于具体患者来说，与随着斑块破裂及血栓形成而发生的冠脉事件相比，Lp-PLA$_2$可能与动脉粥样硬化的负荷有着更强的相关性。早期关于Lp-PLA$_2$水平与CHD的血管造影证据的相关性的研究样本量较小，结论也并不一致。有一些横断面研究显示，有些提示二者之间存在联系[22,39,45]，而亦有提示

二者无明显相关性者[40,46]。已进行的大规模研究则提示，Lp-PLA$_2$与动脉粥样硬化的程度相关。

在年轻成人的冠状动脉疾病研究（Coronary Artery Disease in Young Adults，CARDIA）中，Iribarren等人[47]提供了266例病例及同样数量的对照受试，研究显示更高水平的Lp-PLA$_2$质量和活性与疾病的发生有关（图14-3），上三分位数与下三分位数Lp-PLA$_2$质量和活性水平与CT发现的钙化斑块的相对风险比分别为2.15（95% CI，1.36～3.42）及2.40（95% CI，1.52～3.81）。经过其他风险因素的校正，这种相关性有所减弱，而且活性与疾病的相关性变得无显著性差异。Winkler等人[48]强调了横断面血管造影研究的问题所在，他们发现许多心血管药物（包括他汀类、阿司匹林、β-受体阻滞剂及洋地黄）对Lp-PLA$_2$均存在明显的影响。在他们的研究中，全部患者粗略的OR值提示，Lp-PLA$_2$活性与疾病发生不相关。而未服降脂药的患者Lp-PLA$_2$与CHD的严重程度明显相关；在充分校正过的模型中，最高与最低四分位数的患者患病的风险比为1.94（95% CI，1.34～2.82）。

Lp-PLA$_2$的遗传学

目前已知Lp-PLA$_2$的遗传编码有时存在功能突变。Stafforini等人在6号染色体p12～p21.1上找到了Lp-PLA$_2$的第12外显子基因-*PLA2G7*，并在日本人群中发现了外显子9在994位点的G到T的突变，导致第279个氨基酸残基（*V279F*）由缬氨酸变为苯丙氨酸，从而引起血液中Lp-PLA$_2$的功能缺陷。在日本人群中这种突变很普遍，有27%的人为杂合子，其Lp-PLA$_2$活性会降低50%，而有4%的人为无Lp-PLA$_2$的纯合子。氨基酸的替换使细胞不能分泌蛋白，而导致Lp-PLA$_2$保持折叠状态。这损害了单核/巨噬细胞的功能并可能使基因突变对CHD的影响更难解释[9]。日本人群中第279氨基酸残基的突变研究说明，279F的变异与血管疾病和脑卒中的风险的增加存在联系[50,51]。因其导致血浆Lp-PLA$_2$水平的降低，对一般人群的研究得出的结论则是矛盾的。但很多小样本量的研究均提示Lp-PLA$_2$部分及完全的缺陷患者，其患病的风险并无区别。

有一项关于韩国人群（遗传学上与日本相关）的研究有助于澄清这一结果。Jang等人[52]在病例对照研究中发现，279位为苯丙氨酸的杂合子的心血管疾病发生风险更小；经过其他风险因素的校正后279F与279V相比的OR值为0.683（95% CI，0.512～0.911）。杂合子与对照的V/V者相比Lp-PLA$_2$活性降低了23%，而且Lp-PLA$_2$水平的降低与血浆中丙二酰二醛的浓度有关（脂质氧化的标志物）。

欧洲人发现了第二种突变，即379位的缬氨酸变为丙氨酸（A379V），并降低了Lp-PLA$_2$与PAF的亲和力[53]。据一项欧洲的多中心研究报道显示，携带

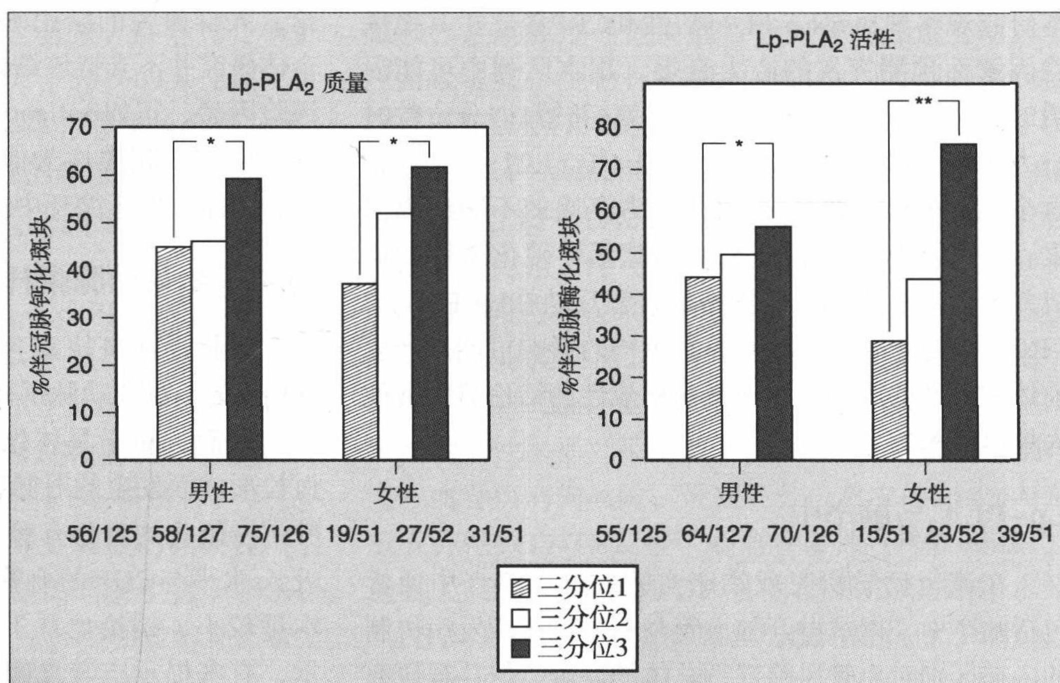


图14-3 年轻成人冠状动脉风险进展研究（Coronary Artery Risk Development in Young Adults，CARDIA）中脂蛋白相关磷脂酶A$_2$（Lp-PLA$_2$）与冠状动脉钙化斑块相关。将男女患者Lp-PLA$_2$质量或活性水平三等分，据此将有冠状动脉钙化斑块患者进行分组。考虑设计的匹配原因，男女比例为1：1。显著性差异——Armitage检验：$^*P<0.05$；$^{**}P<0.01$。（*Redrawn from Iribarren and colleagues,47 by permission.*）



379V等位基因的纯合子患MI的风险是降低的[54]。这一结论在动脉粥样硬化基因队列研究中得到证实[55]，且携带379V等位基因与心血管疾病在横断面研究中是相关的，OR值为0.74（95% CI，0.60～0.91），在随访时显示其风险是降低的。在动脉粥样硬化基因队列研究中，矛盾的是，379V等位基因的存在与Lp-PLA_2活性的增加是相关的，提示Lp-PLA_2可能有保护作用。因携带379V与379A基因患者的Lp-PLA_2种类存在明显本质区别，现在即得出活性降低对患病风险存在影响的结论还为时尚早。与以上观察相反的是，韩国[52]及英国[26]的队列研究显示A379V与CHD风险无相关性。

*PLA2G7*处的基因多态性降低了血中的Lp-PLA_2水平并产生了功能异常的Lp-PLA_2，这为进一步研究蛋白质病理学提供了新的视角。尚需进行更多关于V279和A379V基因突变的综合性研究，以进一步明确其与源于Lp-PLA_2变异的代谢原因的血管疾病的关系（例如通过简单的方式应用孟德尔随机化方法研究其与CRP的关系[56]）。

药物对血浆Lp-PLA_2的作用

Lp-PLA_2在血液中与脂蛋白结合而被转运，因而推断降脂药可能影响血浆中Lp-PLA_2的水平。他汀类——3-羟基3-甲基辅酶A还原酶抑制剂，根据药物类型及应用剂量可使胆固醇水平下降20%～50%。在早期一项包括21名患者的研究中，洛伐他汀40mg/d可使Lp-PLA_2水平降低30%～40%，与LDL胆固醇水平的下降是一致的[57]。同样，Tsimihodimos等人报道了阿托伐他汀20mg/d可使患Ⅱa和Ⅱb型高脂血症的患者的Lp-PLA_2活性降低28%～42%。Lp-PLA_2水平的降低与LDL胆固醇的降低是相关的，并且致密小LDL上Lp-PLA_2的数量也是显著降低的。理论上，他汀通过两种效应的共同作用降低了Lp-PLA_2水平，即降低LDL的储备和降低总体的全身炎症水平，后者反映他汀治疗对CRP水平的影响[58]。Kom等人[59]报道了阿托伐他汀40mg/d对脂蛋白水平和PLA_2和LP-PLA2分泌活性的作用。该项研究显示他汀治疗使Lp-PLA_2与LDL水平成比例下降，但对PLA_2的分泌和CRP并无影响。以上结论提示，这些药物对血浆Lp-PLA_2的主要作用是通过LDL的降低而产生的。Tsimihodimos等人[23]发现，HDL相关PLA_2并不因他汀治疗而改变，而且该密度的脂蛋白运载的Lp-PLA_2的数量相对有所增加。

贝特类可以降低血浆甘油三酯的水平，使LDL的大小分布趋向更大并提高HDL水平。已有临床试验考查了这些药物对Lp-PLA_2的作用。非诺贝特200mg/d治疗3个月降低了Ⅱa、Ⅱb和Ⅳ型高胆固醇血症患者的血浆Lp-PLA_2水平[60]。高胆固醇血症患者Lp-PLA_2的总活性降低了22%～28%，这与LDL水平的下降是成比例的，但Ⅳ型高脂血症患者的Lp-PLA_2活性则与血浆apoE存在最强相关性（r=0.45；P=0.05）。血浆甘油三酯原始水平高的患者（Ⅱb型和Ⅳ型）应用贝特类后HDL相关Lp-PLA_2是相对升高的，而治疗对Ⅱa型患者Lp-PLA_2活性与HDL比例无影响。应用他汀药物后，脂蛋白分布中改变最大的是致密小LDL。Filippatos等人[61]报道了单用非诺贝特或与奥利司他（作为减肥药的一种脂肪酶抑制剂）联用治疗患代谢综合征的肥胖患者。结果显示，两种药物单独应用均使血浆Lp-PLA_2水平降低，而联合用药比单用非诺贝特更有效，使Lp-PLA_2活性下降了35%。非诺贝特治疗使HDL相关PLA_2增加了40%，这种增长与血浆甘油三酯水平的下降（R=0.39；P=0.0001）是成比例的。HDL上的Lp-PLA_2有抗动脉粥样硬化的性质，这种因贝特类药物所致的增加可能是治疗收益的一部分[62]。

对Lp-PLA_2的抑制作用将作为药物靶点

Lp-PLA_2在促使氧化LDL引起动脉壁炎症及单核细胞向动脉壁募集方面起着重要作用，这使Lp-PLA_2成为应用抑制剂进行治疗的潜在靶点。已有关于潜在的药物的表述及检测，其可降低Lp-PLA_2的水平超过95%[9]。在模型系统中，应用抑制剂去除氧化LDL趋化剂活性的增强[63]，在Watanabe兔子模型中，Lp-PLA_2抑制与斑块进展的减缓是相关的[64]。当前的临床试验集中于作为Lp-PLA_2的竞争性抑制剂的嘧啶类口服剂及可能的复合物如SB-480848[9]。

Lp-PLA_2与风险评估

总体风险评估是指导无症状患者进行积极的干预治疗的关键步骤。Framingham心脏病研究[65]建立的方程作为风险评价的工具用于预测血管事件的风险，进而根据临床需要协助调整治疗方案。每年的预测风险超过3%的患者被认为是高危的，推荐针对这些患者应用积极的治疗方式，包括降脂药物的应



用。每年风险小于1%为低危患者，建议其采取健康的生活方式作为治疗[66]。其中，有很大一部分患者处于中危范围，这对于指南编写者及临床医生来说是一个主要的挑战。新型心血管疾病生物标志物出现时，需要检测其提高风险预测水平的能力。虽然D-二聚体、BNP及其他标志物也被研究过，但基于这一点CRP才是被研究最彻底的变量[13]。Folsom等人[67]报道了一般人群中Lp-PLA_2的测定，进而增加了受试者工作曲线下面积，这是通常用于评价预测准确性的指标。某些人尚在争论：Lp-PLA_2可增加风险评价的信息量及其有助于基于Framingham风险评分的中危患者的再分类。目前下结论还尚早，只有应用公认数据所进行的大规模合作所得之结论，方能确定Lp-PLA_2质量或活性测定的地位[69]。

致谢

感谢在本章编写过程中大力协助我的Shelley Wilkie。

（黄 睿 译）

参考文献

1. Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481–3488.
2. Berliner JA, Watson AD: A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:9–11.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
4. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al: Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417:750–754.
5. Rosengren B, Jonsson-Rylander AC, Peilot H, et al: Distinctiveness of secretory phospholipase A_2 group IIA and V suggesting unique roles in atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2006;1761:1301–1308.
6. Macphee CH, Nelson J, Zalewski A: Role of lipoprotein-associated phospholipase A_2 in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:154–161.
7. Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al: Platelet-activating factor acetylhydrolases. *J Biol Chem* 1997;272:17895–17898.
8. Tselepis AD, John Chapman M: Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: Potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atherosclerosis* 2002;(suppl 3):57–68.
9. Zalewski A, Macphee C: Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: Biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:923–931.
10. Hurt-Camejo E, Camejo G, Sartipy P: Phospholipase A_2 and small, dense low-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:465–471.
11. Boekholdt SM, Keller TT, Wareham NJ, et al: Serum levels of type II secretory phospholipase A_2 and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:839–846.
12. Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K, et al: Circulating levels of secretory type II phospholipase A(2) predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;100:1280–1284.
13. Koenig W, Khuseyinova N: Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:15–26.
14. Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med 2004*;116 (suppl 6A):9S–16S.
15. Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA, et al: Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation. *J Biol Chem* 1998;273:4012–4020.
16. Asano K, Okamoto S, Fukunaga K, et al: Cellular source(s) of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261:511–514.
17. Wu X, Zimmerman GA, Prescott SM, et al: The p38 MAPK pathway mediates transcriptional activation of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 2004;279:36158–36165.
18. Hakkinen T, Luoma JS, Hiltunen MO, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2909–2917.
19. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2523–2529.
20. Shi Y, Zhang P, Zhang L, et al: Role of lipoprotein-associated phospholipase A_2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis* 2007;191:54–62.
21. Stafforini DM, Tjoelker LW, McCormick SP, et al: Molecular basis of the interaction between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase and low-density lipoprotein. *J Biol Chem* 1999;274:7018–7024.
22. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: A potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;150:413–419.
23. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AP, et al: Atorvastatin preferentially reduces LDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity in dyslipidemias of type IIA and type IIB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:306–311.
24. Tselepis AD, Karabina SA, Stengel D, et al: N-linked glycosylation of macrophage-derived PAF-AH is a major determinant of enzyme association with plasma HDL. *J Lipid Res* 2001;42:1645–1654.
25. Gaubatz JW, Gillard BK, Massey JB, et al: Dynamics of dense electronegative low-density lipoproteins and their preferential association with lipoprotein phospholipase A(2). *J Lipid Res* 2007;48:348–357.
26. Wootton PT, Stephens JW, Hurel SJ, et al: Lp-PLA2 activity and PLA2G7 A379V genotype in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2006;189:149–156.
27. Hase M, Tanaka M, Yokota M, et al: Reduction in the extent of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice induced by electroporation-mediated transfer of the human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene into skeletal muscle. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;70:107–118.
28. Quarck R, De Geest B, Stengel D, et al: Adenovirus-mediated gene transfer of human platelet-activating factor-acetylhydrolase prevents injury-induced neointima formation and reduces spontaneous atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001;103:2495–2500.
29. Noto H, Hara M, Karasawa K, et al: Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase binds to all the murine lipoproteins, conferring protection against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:829–835.
30. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1148–1155.
31. Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 activity is a marker of small dense LDL particles in human plasma. *Clin Chem* 2005;51:2264–2273.
32. Dada N, Kim NW, Wolfert RL: Lp-PLA2: An emerging biomarker



of coronary heart disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2002;2:17–22.

33. Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1586–1593.
34. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation* 2006;113:1745–1752.
35. Blake GJ, Dada N, Fox JC, et al: A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1302–1306.
36. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837–842.
37. Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: Results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004;110:1903–1908.
38. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2005;111:570–575.
39. Blankenberg S, Stengel D, Rupprecht HJ, et al: Plasma PAF-acetylhydrolase in patients with coronary artery disease: Results of a cross-sectional analysis. *J Lipid Res* 2003;44:1381–1386.
40. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, et al: Association of lipoprotein-associated phospholipase A_2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur Heart J* 2005;26:137–144.
41. Corsetti JP, Rainwater DL, Moss AJ, et al: High lipoprotein-associated phospholipase A_2 is a risk factor for recurrent coronary events in postinfarction patients. *Clin Chem* 2006;52:1331–1338.
42. Oldgren J, James SK, Siegbahn A, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 does not predict mortality or new ischaemic events in acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J* 2007;28:699–704.
43. van Vark LC, Kardys I, Bleumink GS, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 activity and risk of heart failure: The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:2346–2352.
44. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479–2484.
45. May HT, Horne BD, Anderson JL, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death. *Am Heart J* 2006;152:997–1003.
46. Shohet RV, Anwar A, Johnston JM, et al: Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase activity is not associated with premature coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1999;83:109–111, A108–109.
47. Iribarren C, Gross MD, Darbinian JA, et al: Association of lipoprotein-associated phospholipase A_2 mass and activity with calcified coronary plaque in young adults: The CARDIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:216–221.
48. Winkler K, Winkelmann BR, Scharnagl H, et al: Platelet-activating factor acetylhydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2005;111:980–987.
49. Stafforini DM, Satoh K, Atkinson DL, et al: Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency. A missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase. *J Clin Invest* 1996;97:2784–2791.
50. Hiramoto M, Yoshida H, Imaizumi T, et al: A mutation in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (Val279→Phe) is a genetic risk factor for stroke. *Stroke* 1997;28:2417–2420.
51. Yamada Y, Ichihara S, Fujimura T, et al: Identification of the G994→T missense in exon 9 of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as an independent risk factor for coronary artery disease in Japanese men. *Metabolism* 1998;47:177–181.
52. Jang Y, Kim OY, Koh SJ, et al: The Val279Phe variant of the lipoprotein-associated phospholipase A_2 gene is associated with catalytic activities and cardiovascular disease in Korean men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3521–3527.
53. Kruse S, Mao XQ, Heinzmann A, et al: The Ile198Thr and Ala379Val variants of plasmatic PAF-acetylhydrolase impair catalytical activities and are associated with atopy and asthma. *Am J Hum Genet* 2000;66:1522–1530.
54. Abuzeid AM, Hawe E, Humphries SE, et al: Association between the Ala379Val variant of the lipoprotein associated phospholipase A_2 and risk of myocardial infarction in the north and south of Europe. *Atherosclerosis* 2003;168:283–288.
55. Ninio E, Tregouet D, Carrier JL, et al: Platelet-activating factor-acetylhydrolase and PAF-receptor gene haplotypes in relation to future cardiovascular event in patients with coronary artery disease. *Hum Mol Genet* 2004;13:1341–1351.
56. Casas JP, Shah T, Cooper J, et al: Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization. *Int J Epidemiol* 2006;35:922–931.
57. Kudolo GB, Bressler P, DeFronzo RA: Plasma PAF acetylhydrolase in non-insulin dependent diabetes mellitus and obesity: Effect of hyperinsulinemia and lovastatin treatment. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1997;17:97–113.
58. Ray KK, Cannon CP: Pathological changes in acute coronary syndromes: The role of statin therapy in the modulation of inflammation, endothelial function and coagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2004;18:89–101.
59. Kom GD, Schwedhelm E, Maas R, et al: Impact of atorvastatin treatment on platelet-activating factor acetylhydrolase and 15-F(2trans)-isoprostane in hypercholesterolaemic patients. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:672–679.
60. Tsimihodimos V, Kakafika A, Tambaki AP, et al: Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity associated with apoB-containing lipoproteins. *J Lipid Res* 2003;44:927–934.
61. Filippatos TD, Gazi IF, Liberopoulos EN, et al: The effect of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A_2 in obese patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2007;193:428–437.
62. Eisaf M, Tselepis AD: Effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated platelet activating factor acetylhydrolase. Implication for atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 2003;66:2069–2073.
63. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: Use of a novel inhibitor. *Biochem J* 1999;338:479–487.
64. Macphee CH: Lipoprotein-associated phospholipase A_2: A potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:121–125.
65. Wilson PW: Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens* 7:7S–12S, 1994.
66. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, et al: Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: Medical office assessment: Writing Group I. *Circulation* 2000;101:E3–E11.
67. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al: An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1368–1373.
68. Caslake MJ, Packard CJ: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 as a biomarker for coronary disease and stroke. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:529–535.
69. Ballantyne C, Cushman M, Psaty B, et al: Collaborative meta-analysis of individual participant data from observational studies of Lp-PLA2 and cardiovascular diseases. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:3–11.

第 15 章

新的检验方法

Ron C. Hoogeveen 和 Christie M. Ballantyne

引言

尽管已经证实血浆脂质情况可以有效评价心血管病危险，但也有一些根据美国国家胆固醇教育计划成人治疗指南Ⅲ[1]评价为低危的患者发生心血管病事件。在过去20年，已经清楚地发现，炎症、内皮功能受损以及氧化应激在动脉粥样硬化中具有重要作用。许多作者对人体和动物进行的体外研究以及体内研究证实，炎症在动脉粥样硬化形成和发展过程中具有重要作用（见综述[2,3]）。其机制是炎症细胞因子介导内皮黏附分子激活并产生急性产物，例如C反应蛋白[4]。这些反应产物导致来自白细胞的巨噬细胞产生并迁移进入血管壁，初步形成动脉粥样硬化损伤，也被称为脂质条纹[5]。这些白细胞催化的活性氧簇释放一些特殊的酶，促进脂质氧化，包括低密度脂蛋白[6]。

最近人们对于心血管病发展的进一步了解，产生了一系列反映心血管病危险的生物标记物（除了传统的危险因素以外），这有助于进行危险分层、监测治疗效果或作为治疗目标。本文不能涉及所有的动脉粥样硬化生物标记物，仅仅讨论近期出现的生物学标记物检测的技术方法。

作为临床工具的生物学标记物

从临床角度看，生物学标记物可以用于评价许多与健康相关的危险因素，例如环境因素、遗传因素、临床或亚临床标记物或作为不同治疗安全性和疗效的替代终点[7]。因此，一般按照疾病发展阶段将标记物分类：筛选标记物，用于尚未发生疾病患者的筛选；诊断标记物，用于判断疑诊的疾病预后标记物，用于对已患疾病严重程度分级并判断预后，包括对治疗效果的监测[8]。由于在高危患者中，预防心血管病的发生对于公共医疗负担具有显著影响，寻找一种有效的生物标记物检测方法已成为当前研究的重点。确立一些能监测抗动脉粥样硬化的新治疗方法有效性的生物标记物十分重要，对于加强药物研发的临床转化十分有意义。

生物标记物发展的技术问题

对于生物标记物用于心血管病危险性评价是否有临床前景，应当考虑多方面的影响。其中一个重要的影响是，新的生物学标记物是否能改善以往生物学标记物对于心血管病危险的预测。为了达到这个目的，新的标记物对于危险因素的分层应当具有较好的敏感性和特异性，接受者操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线可以用于评价诊断和预后的临床价值[9]。一般来说，评价新型生物学标记物的好坏主要是看其是否改善了ROC曲线下面积（area under the ROC curve，AUC）[10]。然

而，即使具有很强独立性的危险预测因子，对于AUC的改善也很有限。因此，校正（例如，将预测结果与人群观察进行对比）仍然是评价预测准确性的基本方法[11]。对通过预测模型再分级可以对不同临床危险分层的人群区别开（例如低危、中危或高危），有助于制定治疗决策。再分级的百分数可以作为新型标记物对于临床影响的评价方法，并加入到以往的评价模型中。

生物标记物的许多生物物理学和（或）结构特性可以影响到其使用。例如，标记物在血液循环系统中的浓度受到饮食、昼夜影响，因而每天会有波动，还有循环半衰期的影响。相对来说，具有长半衰期的标记物（例如数小时）并且个体差异较小的标记物，对于心血管病危险的预测价值更好。

另外，特别希望采用传统的临床实验室监测方法和设备准确地检测新的标记物。尽管传统的自动化分析方法可以用于大多数危险因素的评价，但酶联免疫（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）方法具有更高的敏感性，而且费用不高，不需要更复杂的设备，可以在常规实验室检测[12]。然而，ELISA方法难以标准化，即使采用单克隆抗体，也可受到抗体特异性、交叉反应、样本杂质、自身免疫、基因突变或多形性等因素的影响。相反，采用色谱仪和质谱仪结合的方法［例如，气相色谱-质谱测定（gas chromatography-mass spectrometry，GC-MS）和液体色谱-质谱仪（liquid chromatography-tandem mass spectroscopy，LC-MS/MS）］被认为是"金标准"，因为不会受到干扰ELISA因素的影响。然而，GC-MS和LC-MS方法性价比较低，因为需要较高的操作经验，而且常规实验室没有该设备。最近GC-MS和LC-MS 技术的发展有望在不久的将来改善其临床应用。

特殊的样本处理和储存设备也会影响到标记物的临床应用。特别是长时间存放会影响标记物的稳定性，并决定于存放条件、样本基质以及防腐添加剂。其中，大规模前瞻性流行病学研究是评价危险因素预测价值的最好方法。然而，由于大多数流行病学研究所测定的生物学样本存放的时间较长，目前不清楚在生物标记物研究中什么因素影响长时间存放。

最后，生物标记物与某种疾病病因的关系尚不明确，不同研究结果不一致。在危险分层中已经被证实为有价值的标记物，如果其与病因的关系不明确，则不一定能预测疾病的危险。

新型心血管病生物标记物发展中的遗传标记物和基因组学方法

人类基因组计划[13]和遗传图谱计划[14]的完成有赖于微数列、毫微技术以及生物信息学的近期发展，得以分析大量心血管病生物标记物的信息。基因学研究的当代技术使我们可以分析成百上千的单核苷酸多态性（single-nucleotide polymorphisms，SNPs），并研究其与疾病的关系。典型的相关性研究是单独个体中一般基因变异与疾病发生或不发生的关系。在相关研究中的科学相关性是指一般基因变异引起人群复杂疾病变化而言的（表15-1）[15]。尽管大量报道存在候补基因和心血管病存在基因变异[15]。但是许多情况下这种关系在随后的研究中不能被复制[16,17]。人类基因组致密SNP图谱引发一系列基因组研究（genome-wide association studies，GWAS），其中一些成功地显示与心血管病的关系[18-20]。在基因相关研究中使用了一种不同以往的分析方法，即在家族中筛查相关基因（表 15-1）。尽管基因相关方法能成功发现单基因疾病，但是对于心血管病这种复杂基因疾病帮助不大。

心血管病生物标记物蛋白组学的发展

尽管已在基因和遗传研究中取得了显著进展，但心血管病的复杂性需要更深入地了解基因表达在其发病机制中的作用。蛋白质特性可以部分地反映与疾病表型相关的基因表达。蛋白质是细胞结构以及大多数细胞功能递质的主要成分，可直接或间接地对其他分子产生影响。近期多路技术和蛋白组学方法的发展，使得人类复杂疾病研究更系统化，也为生物标记物发展提供了新的工具。

表 15-1 基因研究中相关和关联的比较

研究领域	相关	关联
人类材料	家族或病例对照	家族
基因效应	中小作用的基因	显著作用的基因
候补基因	标记物必须是关联不平衡的优先选择单倍体方法	任何标记物，最好是高度多型性
基因组	需要成千上百万基因标记物	需要数百基因标记物

From Ref. 15, with permission.

尽管有多种蛋白组学方法用于探索心血管病新的生物标记物，但所有蛋白组学的主要方法是，比较正常人与患者蛋白表达的差异。近期有几项研究已经使用不同组织的蛋白组学，包括血管细胞、动脉粥样硬化斑块、心肌和血液，希望发现与心血管病相关的蛋白生物标记物[21-25]。另外，人类蛋白组学组织机构（www.HUPO.org）也开始帮助建立人类蛋白基准数据库，包括血浆、尿液、脑、心和肝。

蛋白组学使用的工具

人类蛋白组学远比基因组学复杂，因为存在错综复杂的转录后修饰、细胞间区室化以及与其他分子间的相互作用（图 15-1）[26]。因此，与基因研究常规技术不同，基因组学依赖大量不同技术的集中研究来自特定组织、细胞或细胞间成分的特定蛋白质[27]。

质谱分析法是蛋白组学研究中最常用的一种技术，因为可以用其研究不同蛋白质而没有偏倚。分子的质量电荷（m/z）比率是质谱分析法的主要测量方法，特定样本的数据通常表现为特定“光谱”，在以 m/z比率为x轴，以强度为y轴上形成波形。目前，大量不同设备用于质谱分析法，有时结合色谱技术帮助区分复杂样本中的分子。与质谱分析法结合使用中，最常用的两种色谱分析技术是液相色谱和气相色谱技术。液相色谱与LC-MS/MS结合，捕捉到的离子可以连续离子化，分析这些离子的片段产物可以鉴别不同肽类物质。而且已经有很多种方法可以分离样本和蛋白质（图 15-2 ），近期也有很多综述[28]。一般来说，根据不同研究方法，蛋白组学方法需要优化一系列关键步骤（图 15-3）[28]。这些步骤包括样本收集和处理、蛋白质分离和鉴定。在蛋白组学分析中，样本收集是关键步骤，必须与其后的分离和定量方法相统一。另外，也要考虑样本基质的复杂性，因为生物样本中蛋白质表达水平变化很大，可以明显影响浓度很低的蛋白生物标记物的鉴定[29]。样本处理通常包括使用促溶剂（例如尿素）或非离子去污剂［例如 3-((3-cholamido-propyl) dimethylammonio)-1-propanesulfonate (CHAPS)］溶解蛋白。这些试剂不会改变蛋白质的电荷而影响蛋白质分级分离时的层析特性。另外，增加低丰度蛋白浓度和去除高丰度蛋白浓度，制定表达蛋白也是样本处理技术的常用方法。

已有许多不同的蛋白组学方法用于复杂样本基质中分离蛋白质。然而，蛋白组学蛋白分离最常用的技术是双向电泳（2-DE）[30,31]。蛋白质是两性分子，包含负性、正性或中性电荷，取决于氨基酸成分以及所处环境的pH（分子电荷）。双向电泳中，首先根据蛋白质分子电荷的不同将其分离，这一过程被称为等电聚焦。然后，根据蛋白质的分子量不同使用十二烷基聚丙烯酰胺钠凝胶电泳（sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis，SDS-PAGE）将其分离。双向电泳后，可以采用多项技术观察到蛋白质，例如染色、放射性标记和免疫检测技术。蛋白组学分析的最后一步是蛋白质鉴定，几乎都要用到某种质谱分析方法。

尽管双向电泳和质谱分析是蛋白组学常用分析方法，但目前也在研究新的方法。蛋白微阵列技术使用一种平台使配基（结合部位）固定在固体表面从而捕捉蛋白，再使用结合蛋白检测和鉴定[32]。配基包括抗体和核酸以及其他分子。Luminex公司（Austin，TX）已经发明一种微阵列技术，Luminex xMAP系统是一种多路精密圆球悬置分析平台，用于高通量蛋白质和核酸的检测[33]。该技术将流式细胞计量技术与传统的ELISA技术结合，具有更好的性价比而且可以用于常规实验室。近期几项研究证实其可以有效地用于基因和蛋白生物标记物的检测[33-36]。在临床研究中，多路分析系统可以有效用于多种生物标记物的检测，特别是血浆或血清保存样本量很少时[34]。然而，

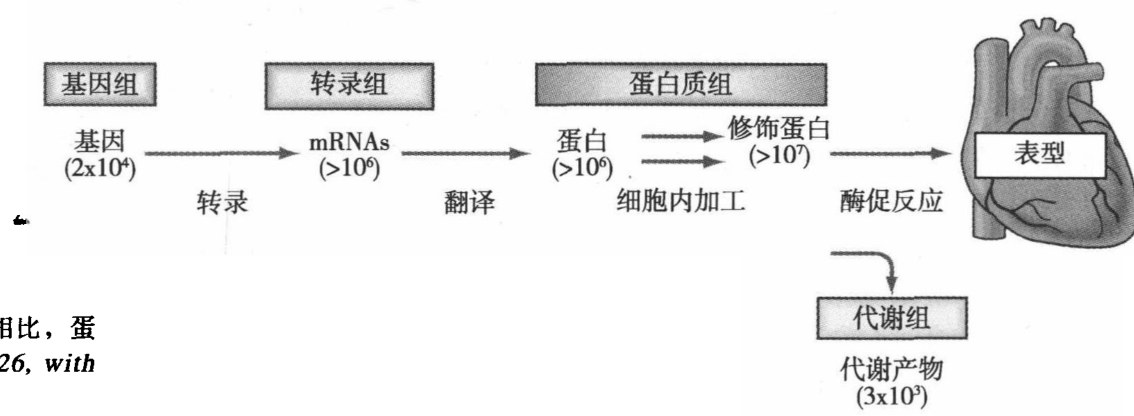


图15-1 与人类基因学组相比，蛋白组更复杂。(*From Ref. 26, with permission.*)

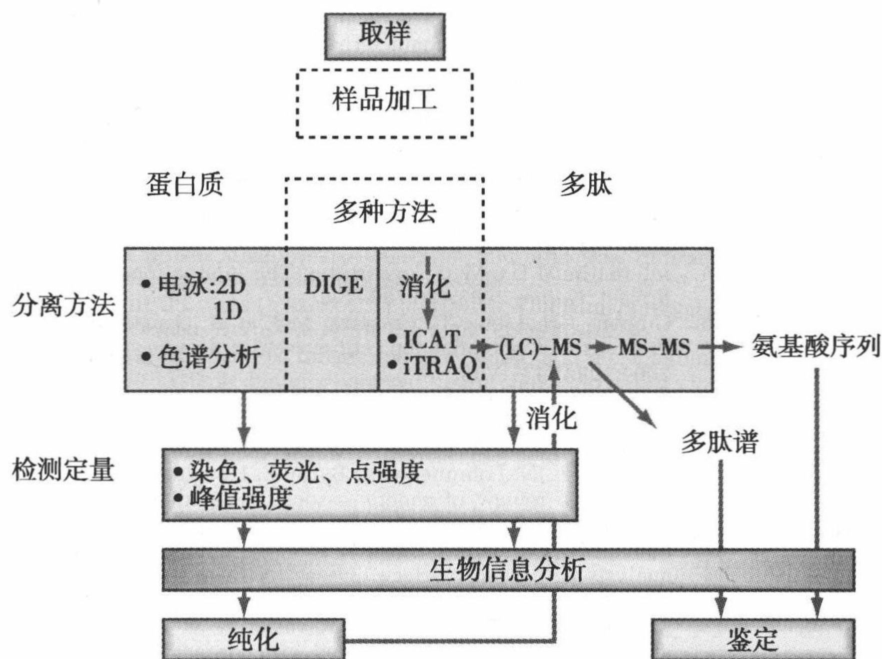


图15-2 样本处理方法和蛋白分离与鉴定方法。DIGE，鉴别凝胶电泳；ICAT，各向同性编码亲和标记物。(*From Ref. 28, with permission.*)

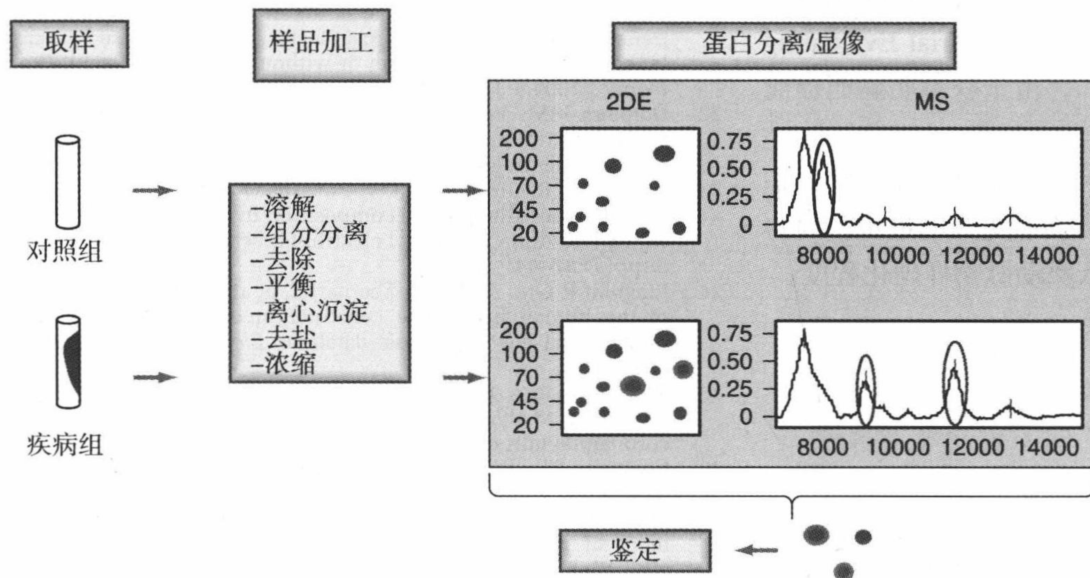


图15-3 蛋白组学方法。(*From Ref. 28, with permission.*)

多路分析在用于临床研究前需要获得批准，因为当血浆浓度很低时该方法敏感性较低而且与传统的ELISA方法符合程度不高[34]。其他正在研究的蛋白组学方法包括微量液体溶液分析和酵母双杂交系统。

"系统生物学"：未来生物标记物发展的整合方法

由于疾病表现的复杂性，需要在不同的领域进行探索。包括转录子领域，分析基因通过细胞mRNA的表达；代谢领域，检测不同时间内分泌的小分子或代谢物（<2 kD，例如碳水化合物、肽类和脂质）的浓度、活性和流动性。

转录子已经成功地用于鉴定基因表达的分子信号，并由此发展为肿瘤学基于生物标记物的分子信号研究。在心血管病研究中，转录子已经被用于鉴别缺血性和非缺血性心肌病的基因表达[37]，并改善了对异体移植排异反应的诊断[38]。

据估计，人类蜕变中间产物包含大约 3000 个小分子物质。人类血浆蜕变中间产物的记录工作也正在进行中[39]。人类蜕变中间产物比基因、转录子和蛋白组更小，对其检测可能成为发现疾病表型的更有效方法。然而，目前对其应用价值仅仅是推测，因为对于蜕变中间产物的研究数据尚不充分。



最近，研究人员试图使用一种整合的方法，也被称作“系统生物学”来评价基因、RNA、蛋白质和蜕变中间产物[40]。将来，系统生物学技术的发展将开发生物标记物的检测新方法，并对人类疾病有新的认识。当然，对于系统生物学在心血管病的应用首先要建立生物标记物的识别方法。

总结/结论

识别心血管病高危患者是确定需要进行调脂治疗和其他治疗的关键。已经有多种新的生物学标记物用于评价冠心病和中风的危险[41-43]。如能正确识别心血管病高危患者有助于将一级预防的临床研究控制在更小的样本中进行并缩短随访期，从而降低研究费用[44]。另外，确定未达到当前指南中治疗标准的患者可以进入安慰剂对照组，例如使用瑞舒伐他汀的一级预防研究（Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin，JUPITER）[45,46]，由于获益明确而提前终止[47]。

然而，“个体化”治疗和动脉粥样硬化治疗的临床发展，需要在生物标记物方面有更大的进步，因为尚没有有效的方法定量评价人类动脉粥样硬化程度。

（吴 彦 译）

参考文献

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
2. Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
3. Packard RR, Libby P: Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008;54:24–38.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–1143.
5. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89: 2462–2478.
6. Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL: Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form *in vitro*. *J Clin Invest* 1999;103:1547–1560.
7. Vasan RS: Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335–2362.
8. Biomarkers Definitions Working Group: Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.
9. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L: Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation* 2007;115:654–657.
10. Hanley JA, McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29–36.
11. Cook NR: Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: Beyond the ROC curve. *Clin Chem* 2008;54:17–23.
12. Oellerich M: Enzyme-immunoassay: A review. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984;22:895–904.
13. International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931–945.
14. International HapMap Consortium: The International HapMap Project. *Nature* 2003;426:789–796.
15. Gibbons GH, Liew CC, Goodarzi MO, et al: Genetic markers: Progress and potential for cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:IV47–IV58.
16. Tabor HK, Risch NJ, Myers RM: Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: Practical considerations. *Nat Rev Genet* 2002;3:391–397.
17. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K: A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med* 2002;4:45–61.
18. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al: Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357: 443–453.
19. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al: A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007;316:1488–1491.
20. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al: A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007;316:1491–1493.
21. Jang WG, Kim HS, Park KG, et al: Analysis of proteome and transcriptome of tumor necrosis factor alpha stimulated vascular smooth muscle cells with or without alpha lipoic acid. *Proteomics* 2004;4:3383–3393.
22. Donners MM, Verluyten MJ, Bouwman FG, et al: Proteomic analysis of differential protein expression in human atherosclerotic plaque progression. *J Pathol* 2005;206:39–45.
23. Knecht M, Regitz-Zagrosek V, Pleissner KP, et al: Characterization of myocardial protein composition in dilated cardiomyopathy by two-dimensional gel electrophoresis. *Eur Heart J* 1994;15 Suppl D:37–44.
24. Jungblut P, Otto A, Zeindl-Eberhart E, et al: Protein composition of the human heart: The construction of a myocardial two-dimensional electrophoresis database. *Electrophoresis* 1994;15: 685–707.
25. Mateos-Caceres PJ, Garcia-Mendez A, Lopez Farre A, et al: Proteomic analysis of plasma from patients during an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1578–1583.
26. Gerszten RE, Wang TJ: The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature* 2008;451:949–952.
27. Mayr M, Zhang J, Greene AS, et al: Proteomics-based development of biomarkers in cardiovascular disease: Mechanistic, clinical, and therapeutic insights. *Mol Cell Proteomics* 2006;5: 1853–1864.
28. Blanco-Colio LM, Martin-Ventura JL, Vivanco F, et al: Biology of atherosclerotic plaques: What we are learning from proteomic analysis. *Cardiovasc Res* 2006;72:18–29.
29. Anderson NL, Anderson NG: The human plasma proteome: History, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics* 2002;1:845–867.
30. O'Farrell PH: High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins. *J Biol Chem* 1975;250:4007–4021.
31. Klose J: Protein mapping by combined isoelectric focusing and electrophoresis of mouse tissues. A novel approach to testing for induced point mutations in mammals. *Humangenetik* 1975;26:231–243.
32. Kingsmore SF: Multiplexed protein measurement: Technologies and applications of protein and antibody arrays. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:310–320.
33. Dunbar SA: Applications of Luminex xMAP technology for rapid, high-throughput multiplexed nucleic acid detection. *Clin Chim Acta* 2006;363:71–82.
34. Liu MY, Xydakis AM, Hoogeveen RC, et al: Multiplexed analysis of biomarkers related to obesity and the metabolic syndrome in human plasma, using the Luminex-100 system. *Clin Chem* 2005;51:1102–1109.
35. Binder SR, Hixson C, Glossenger J: Protein arrays and pattern recognition: New tools to assist in the identification and man-



agement of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2006;5: 234–241.

36. Tozzoli R: Recent advances in diagnostic technologies and their impact in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:334–340.
37. Kittleson MM, Ye SQ, Irizarry RA, et al: Identification of a gene expression profile that differentiates between ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:3444–3451.
38. Morgun A, Shulzhenko N, Perez-Diez A, et al: Molecular profiling improves diagnoses of rejection and infection in transplanted organs. *Circ Res* 2006;98:e74–e83.
39. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al: HMDB: The Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res* 2007;35:D521–D526.
40. Thomas CE, Ganji G: Integration of genomic and metabonomic data in systems biology—are we 'there' yet? *Curr Opin Drug Discov Devel* 2006;9:92–100.
41. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al: Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631–2639.
42. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al: Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107–2116.
43. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479–2484.
44. Brune K, Katus HA, Moecks J, et al: The concentration of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts the risk of cardiovascular adverse events from antiinflammatory drugs: A pilot trial. *Clin Chem* 2008;54:1149–1157.
45. Ridker PM: Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292–2297.
46. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, et al: Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2007;100:1659–1664.
47. U.S. National Institutes of Health: JUPITER—Crestor 20mg Versus Placebo in Prevention of Cardiovascular (CV) Events. Available at http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00239681. Accessed 21 May 2008.

第 16 章

动脉粥样硬化危险分层的无创评估

Patrick J. Devine 和 Allen J. Taylor

引言

尽管过去30年间冠心病（coronary heart disease，CHD）的死亡率显著下降，但冠心病仍然是成年人的主要死亡原因。据估计，无症状的40岁男性将来发生冠心病的概率为49%，女性为32%[1]。因此，在出现症状之前尽早发现冠心病的危险因素并采取预防性治疗极为重要。

对危险因素的评价并降低危险因素成为预防心血管病学的重要内容。为了达到此目的，Framingham危险评分（Framingham Risk Score，FRS）仍然是被广泛应用的临床工具并在过去的30年间指导预防心血管病的进展[2,3]。该评分在一定的时间范围内可以准确预测冠心病的发生率，但是该评分没有包括所有危险因素（例如生活方式和家族史），因此也有局限性，也降低了其在多种族人群以及特定年龄人群中（特别是老年和青年）的应用。此外，将一大组中年患者划入冠心病中危人群而指南对其治疗及所达到的目标提示不够，并且没有准确说明终生发生冠心病的危险。许多患者没有采用他汀和阿司匹林等药物预防，因为他们被列为冠心病“低危或中危人群”。若在出现症状前检查亚临床动脉粥样硬化可以更好地评价整体危险，特别是对于那些被FRS评分划为中危的患者。通过评价亚临床动脉粥样硬化，特别是颈动脉超声、冠状动脉CT检查以及磁共振进行解剖学诊断，或肱动脉血流介导的血管扩张（flow-mediated dilation，FMD）进行功能诊断，可以更好地评价个体患者心血管病的危险程度。

合理筛查

冠心病最初的临床表现可以是稳定型心绞痛，也可以是不稳定型心绞痛、急性心肌梗死甚至猝死[4]。这些严重疾病可以发生在没有任何症状的患者。在亚临床阶段及早期检测冠心病可以及时发现心脏病事件的危险并采取有效预防措施，并对患者进行教育改善生活方式。因此，无症状患者的危险分层以及高危患者的确定是预防心肌梗死和心脏性猝死等不良心脏病事件的非常重要的第一步工作。

Framingham危险评分：应用以及局限性

FRS是一种很好的危险评分方法，被推荐用于冠心病危险的初步检测。FRS评分内容中包含的危险因素有性别、年龄、总胆固醇、高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇、血压和吸烟，可以早期预测患者10年内发生心肌梗死和心脏病死亡的危险。对FRS临床重要性的强调已被列入指南中，例如，2001年国家胆固醇教育计划成人治疗方案Ⅲ（National Cholesterol

Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）[5]。这些指南一直坚持在冠心病及其等危症患者中强化治疗低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇，同时在多种危险因素的患者中强化治疗LDL胆固醇进行一级预防，对于具有两种或多种危险因素的患者均要计算FRS评分。当10年发生冠心病的危险达到或超过 20%（高危）被认为具有冠心病的等危症，应当将LDL胆固醇水平控制在100 mg/dl以下。对于 FRS 在 10%～20%（中危），LDL胆固醇目标值为<130 mg/dl。低危患者是指 FRS<10%（图 16-1）。

美国第三次国家健康和营养调查中，在13 769例患者中应用了NCEP ATP Ⅲ指南[6]。将其应用于20～79岁的美国人群，结果表明大约81.7%（1.4亿成人）的人群归为低危组，15.5%（2300万成人）归为中危组，仅有2.9%（400万成人）为高危组。因此，仅有2.9% 的人群具有冠心病等危症需要根据NCEP ATP Ⅲ指南强化调脂。很明显，这一数字低于根据FRS计算的心血管病危险，而且低估了中年人群的中危组。

尽管弗明翰心脏研究对于心血管病危险的评价提供了大量的信息，但当将其用于个体患者时仍然有一些局限性。弗明翰研究入选的年轻人数量不够而且发生冠心病事件太少。由于年龄是心血管病的主要危险因素之一（反映与年龄相关的冠心病危险因素并计算暴露时间），当使用FRS评价时，常低估了年轻患者的高危因素。实际上，有一项研究提示大约70%被FRS评价为低危的年轻男性和女性患者（定义为男性≤55岁，女性≤65岁）以急性心肌梗死为冠心病的首发表现[7]。FRS评分作为一种10年的评判模型，是预测冠心病近期发生率的理想模型，但是不能正确反映将来的危险因素以及冠心病的终生危险，特别不适用于年轻人。在一项对弗明翰人群不同年龄组进行的冠心病10年危险预测比较说明了这一点[8]。该研究发现，在相对低危的年轻人群中，发生冠心病的10年危险很低，但是冠心病的终生危险仍然很高。例如，最低危的 50岁男性 10 年累积危险为 1/25，但是终生危险为44%，与高危人群相似（54%）。

FRS评分的局限性还表现在没有包括其他冠心病危险因素，例如早发冠心病的家族史。早发冠心病家族史已经被广泛认为是冠心病的危险因素。Lloyd-Jones等对弗明翰人群分析结果显示，早发冠心病家族史可以使男性发生冠心病危险增加一倍，女性增加70%[9]。最后，考虑到弗明翰研究人群的种族特点（主要是白种人、中产人群），弗明翰研究结果最适合白种人而可能不适合其他人种[10–12]。弗明翰研究在白人和黑人表现较好，但是有一项研究显示如果将弗明翰结论应用于男性日裔美国人、西班牙人和土著美国妇女，将高估心血管病事件发生率[13]。

由于弗明翰研究低估了冠心病的终生发病率，有必要采用一套新的心血管病危险评分修订方案，其有助于指导过度的一级预防并限制不必要的治疗。在出现症状前，采用心血管系统无创影像学已经成为常规心血管病危险因素评价系统以外的有利工具。

冠状动脉钙化评分

血管钙化与血管疾病的关系早已被病理学家证

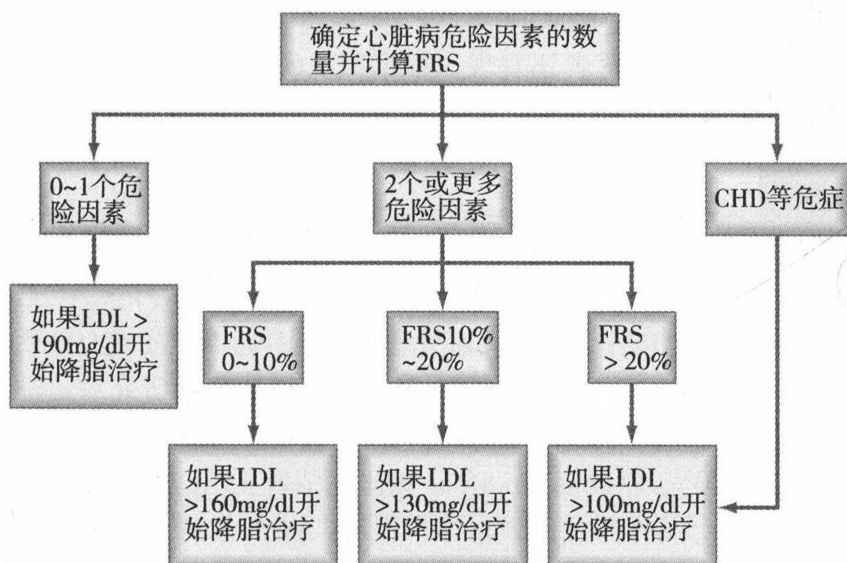


图16-1 使用Framingham危险评分（FRS）对无症状患者进行降脂治疗评估。心血管病危险包括吸烟、高血压（血压>140/90 mmHg 或使用降压药物治疗），早发冠心病家族史（冠心病；冠心病在一级男性亲属<55岁，或冠心病在一级女性亲属<65岁），年龄（男性≥45 岁，女性≥55 岁），高密度脂蛋白（HDL）胆固醇降低（<40 mg/dl）。冠心病等危症包括糖尿病以及非冠状动脉粥样硬化疾病例如中风、短暂缺血发作、外周血管疾病或腹主动脉瘤。



实。冠状动脉钙化是动脉粥样硬化过程的一部分，发生于一小部分早期动脉粥样硬化患者，而严重病变和老年人更常见。对于冠状动脉钙化的放射诊断源于心脏X线定性检查。1984年CT电子束（electron beam computed tomography，EBCT）的发展实现了对冠状动脉钙化（coronary artery calcium，CAC）的定量分析。冠状动脉钙化灶在X线下表现为高密度影，其密度比周围无钙化组织和脂肪组织大约高2～10倍。对于CAC面积和密度的定量方法，被称为Agatston积分，是对CAC定量的最常用方法。该积分没有单位，而是钙化面积（mm^2）与其X线系数的乘积，X线系数的单位是亨斯菲尔德（图 16-2）。在筛查中，数秒钟内大约采集40张3mm厚的轴片，放射线剂量较低，估计小于1mSv。EBCT的优势是时间分辨率，但是空间分辨率较低，限制了心脏CT扫描在CAC定量分析以外的应用。随后，多层CT扫描（MSCT）的迅速发展改善了时间和空间分辨率，使其可以代替 EBCT用于心外膜CAC的定量分析。目前，这两种



图16-2 采用Agatston 方法计算冠状动脉钙化。对于每个冠状动脉，在每个钙化灶周围划分出观察区域（ROI）。面积，*A*，决定 ROI．权重因子，*w*，是根据亨斯菲尔德单位（HU）衰竭程度. Agatston评分，*S*，是权重因子与面积的乘积：$S=w\times A$. 所有冠状动脉病灶积分决定了总的钙化负荷。*W*=1如果为130至<200 HU；2如果为200至< 300 HU；3如果为300至< 400 HU；4如果为≥400 HU。

方法对于CAC评分的结果相似（尽管大多数研究采用了EBCT对CAC进行预后判断），即 MSCT获得的CAC评分意义相似[14]。

冠状动脉钙化积分对于心血管病危险性预测的合理性

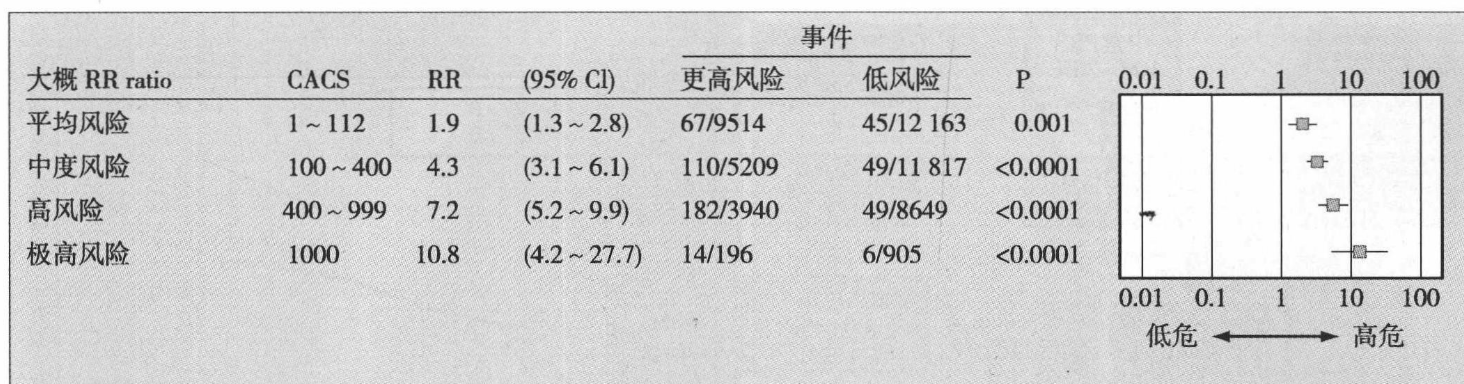
尽管在稳定型心绞痛患者的动脉粥样硬化病变中容易观察到 CAC，但在心肌梗死和心脏猝死的患者CAC升高的比例更高[15]。这一差异可以解释为具有钙化斑块的患者也容易产生非钙化斑块并容易破裂和形成血栓，病理资料显示，既往亚临床斑块破裂在愈合过程中将形成钙化斑块。虽然 CAC 检测不能特异性地反映狭窄或破裂损伤[16,17]，但却与动脉粥样硬化疾病易发性显著相关[18,19]。

对于CAC的检测和定量可以作为亚临床动脉粥样硬化的早期标记，在预防心血管病学危险因素分层中具有里程碑式的意义。一份针对1611名无症状患者进行的CAC评分报告显示，利用FRS识别高危CHD患者具有局限性。根据 NCEP ATP Ⅲ降脂建议，59% 的CAC评分大于400的患者以及73%的评分超过75个百分点的患者将不被建议进行药物治疗[20]。

冠状动脉钙化对预后的影响

多中心前瞻性研究显示，较高的CAC评分与冠状动脉不良事件危险性呈独立相关。 Pletcher等进行的一项Meta分析发现，CAC评分与将来发生冠心病危险升高相关[21] 。CAC评分包括四类：未探及CAC、低危评分1～100，中危评分 101～400以及高危评分超过 400。图16-3 显示三个阳性组与未探及CAC组相比较的校正风险比。CAC评分越高，其预后风险比越高，CAC评分大于400的患者其风险比正常组高10倍。笔者还发现，根据四项研究中具有较高CAC评分（>400）的患者其相对危险介于4.3～17.0（表16-1）。这些相对危险通常高于标准的危险因素，例如糖尿病、吸烟、LDL胆固醇或HDL胆固醇，或血压处于临界状态。这些患者的相对危险为1.5～3.4。

大样本患者群的高质量研究结果在关于 CAC是否可以作为预测心血管病硬终点（心肌梗死或心脏死亡）上存在分歧[22-25]。至今，最大的观察研究对超过25 000例无症状患者进行了CAC筛查，证实了这些结果[26]。平均随访6.8年，该研究结果显示CAC是全因死亡率的独立预测指标，没有CAC的患者事件发生率



大概 RR ratio	CACS	RR	(95% CI)	事件 更高风险	事件 低风险	P
平均风险	1～112	1.9	(1.3～2.8)	67/9514	45/12 163	0.001
中度风险	100～400	4.3	(3.1～6.1)	110/5209	49/11 817	<0.0001
高风险	400～999	7.2	(5.2～9.9)	182/3940	49/8649	<0.0001
极高风险	1000	10.8	(4.2～27.7)	14/196	6/905	<0.0001

图16-3 与那些没有钙化者相比调整后相对危险（RR）比的冠心病事件低危（1～100）、中危（101～400）和高危（>400）患者冠状动脉钙化评分（CACS）。误差柱表示95%可信区间（CI）。(From Ref. 30.)

很低，12年存活率为99.4%。而CAC评分超过1000的患者12年存活率只有76.9%。

尽管只有很少数无症状患者进行筛查时发现钙化评分位于有心血管事件预测价值的范围内，大多数评价CAC预测价值的研究都采用钙化评分的绝对值。例如，在一项系列研究中，632例患者中只有7%的钙化评分超过400[27]。而采用钙化评分超过年龄和性别的75个百分点，具有更好的预测心血管病事件价值。表16-1列出了不同性别和年龄组CAC分层的情况[28]。对于任何已知的CAC评分，冠状动脉钙化分值越高预示越有可能发生心血管疾病[26]。

无症状患者冠状动脉钙化评分的临床应用

Bayesian理论将进行某项特定检查的患者的检查前概率与检查后可能性联系起来。例如，低危患者（采用FRS评分）的CAC对于近期事件的检查后结果没有显著影响。相反，对于高危患者来说，钙化评分阴性并不能降低危险水平及预防措施。CAC评分对于在检查前采用FRS评分列为中度危险的患者更有价值。在南湾心脏监查研究中，Greenland等的结论是较高CAC评分适用于FRS评分超过10%（中危）的患者，而不适用于FRS小于10%（低危）[29]的患者。另外，近期数据报告进一步说明FRS中危患者采用CAC评分可以增加预测的准确性。图16-3中，中危患者如果CAC评分超过400预示事件发生率与冠心病等危症相同（10年危险>20%）。在近期美国心脏病协会基金（ACCF）/美国心脏学会（AHA）专家共识文件中提到，FRS评分为中度危险的患者进行CAC评分是合理的，并假设如果被评为“高危”则应当进行更积极的预防治疗[30]。但不建议对低危和高危患者中进行CAC评分。图16-4列出在无症状冠心病患者中进行CAC评分危险分层的流程。

目前没有推荐定期多次进行CAC评分，因为该种评分方式与冠心病的预后关系尚不清楚。有限的资料显示，CAC评分每年进展达到或超过15%提示预后不良[31-33]。对此需要做进一步研究。心脏CT成像作为替代指标用于临床研究指导用药的结果令人失望。大多数他汀类药物治疗[34]以及强化他汀治疗[35]并不能减慢CAC进程。这些数据进一步限制了定期进行CAC评分作为替代指标用于指导患者治疗。

冠状动脉钙化与未来挑战

尽管CAC扫描具有较好的前景，但是也有一些问题限制了其在冠心病危险评价中的广泛应用。首

表16-1 男性和女性不同年龄冠状动脉钙化评分

	年龄组													
	40～44岁		45～49岁		50～54岁		55～59岁		60～64岁		65～69岁		≥70岁	
	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性
中位数	0	0	0	2	0	16	0	47	2	121	15	205	35	295
75个百分点	0	11	1	29	3	94	20	222	59	453	122	672	195	794
90个百分点	9	56	17	142	48	321	155	671	202	1026	527	1333	645	1571

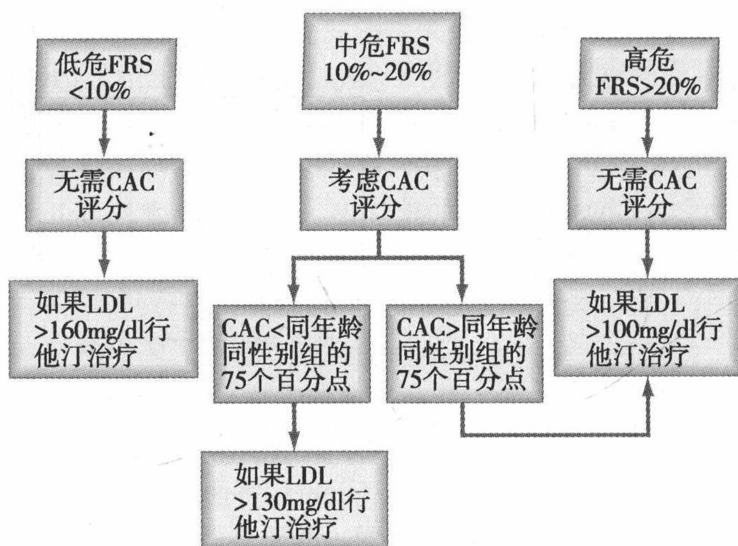
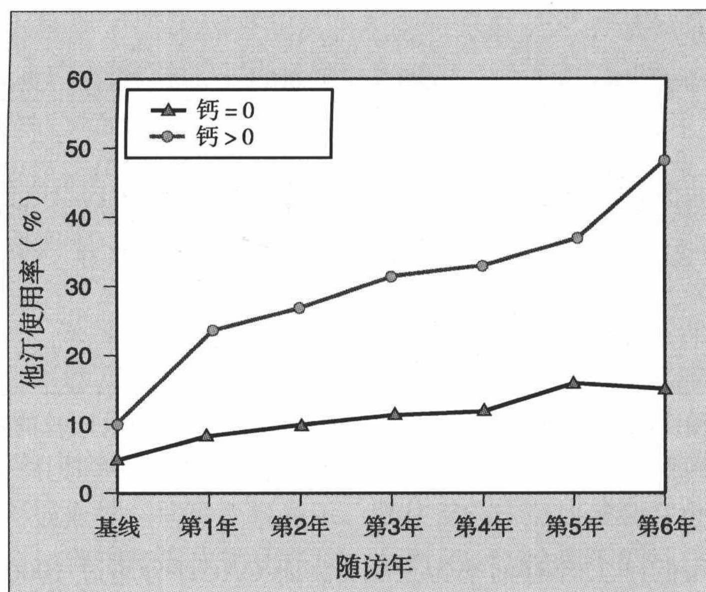


图16-4 将冠状动脉钙化（CAC）用于评价无症状患者的血脂治疗。FRS．Framingham危险评分；LDL．低密度脂蛋白。



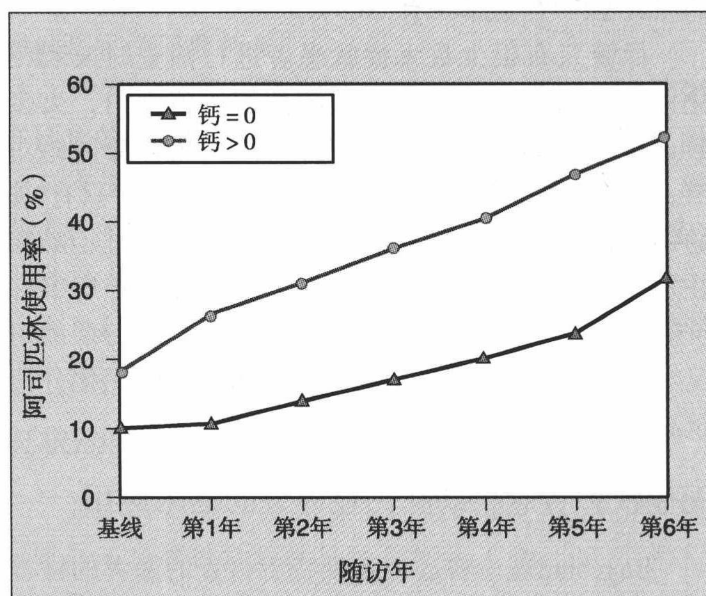


图16-5 前瞻性军人冠状动脉钙化研究中1620例男性使用他汀和阿司匹林随访6年。（From Ref. 36. ）

先，尚无证据表明在无症状的患者中根据CAC结果开始药物治疗是否能最终改善预后。然而，来自陆军前瞻性冠状动脉钙化研究的数据显示，社区采用他汀与阿司匹林可以显著改善冠状动脉钙化[36]。大约1620 名男性在CAC扫描后随访6年发现，CAC独立于其他危险因素而增加了他汀和阿司匹林治疗3.5倍。阿司匹林与他汀联合用药增加7倍（图16-5）。有意思的是，CAC 还增加了基于NCEP ATP Ⅲ指南的他汀类药物的使用，使他汀类药物更广泛地用于所有患者，不论LDL胆固醇高于或低于目标水平。这些数据第一次显示在社区进行的心血管病预防治疗会受到CAC评分的影响。而针对CAC扫描是否可以合理地推广到低危患者来改善终生冠心病危险的问题，正在进行积极的研究。最后，在出现症状前进行冠状动脉粥样硬化影像学检查的经济效益比尚未得到证实，但是似乎更主要地决定于患者的治疗情况和就诊情况。

动脉粥样硬化性疾病与患者年龄密切相关，因此引出血管年龄的概念来代替CAC与 FRS的结合。Shaw等在10 377例无症状患者采用EBCT使用CAC评估年龄丢失（钙化调整后的年龄）并随访5年的总死亡率[37]。在线性预测模型中，70岁以上患者如果钙化评分小于10将减去评估年龄10岁，而在较年轻患者，如果钙化评分超过400将增加评估年龄最大达到30岁。因而，使用钙化调整年龄，采用 FRS评分被评为低危的患者中55%将被调整为中危患者（$P<0.0001$），而45%未调整的 FRS中危患者将成为高危患者（$P<0.0001$）。经CAC调整后的年龄比实际年龄能更好地预测死亡率。因此，采用CAC调整后的年龄代替生物学年龄进行危险评分将更好地进行危险评估。

冠状动脉多层CT扫描

CAC的存在提示斑块负荷增加，并且心血管病危险性也增加了。然而，普遍受到关注的是单独出现的非钙化斑块，其CAC积分为零。理论上说，如果斑块是非钙化斑块将改善或重新划分危险分层（图16-6）。随着 MSCT对比成像的发展，现在已经可以直接观察到冠状动脉斑块。因此，对于冠状动脉斑块的血管成像评价可能成为冠心病危险评估的工具。

最近在161例无症状而FRS评分为中危的患者中进行了孤立非钙化斑块的评价[38]。在该项研究中，6.2%患者存在非钙化斑块并仅表现为冠状动脉粥样

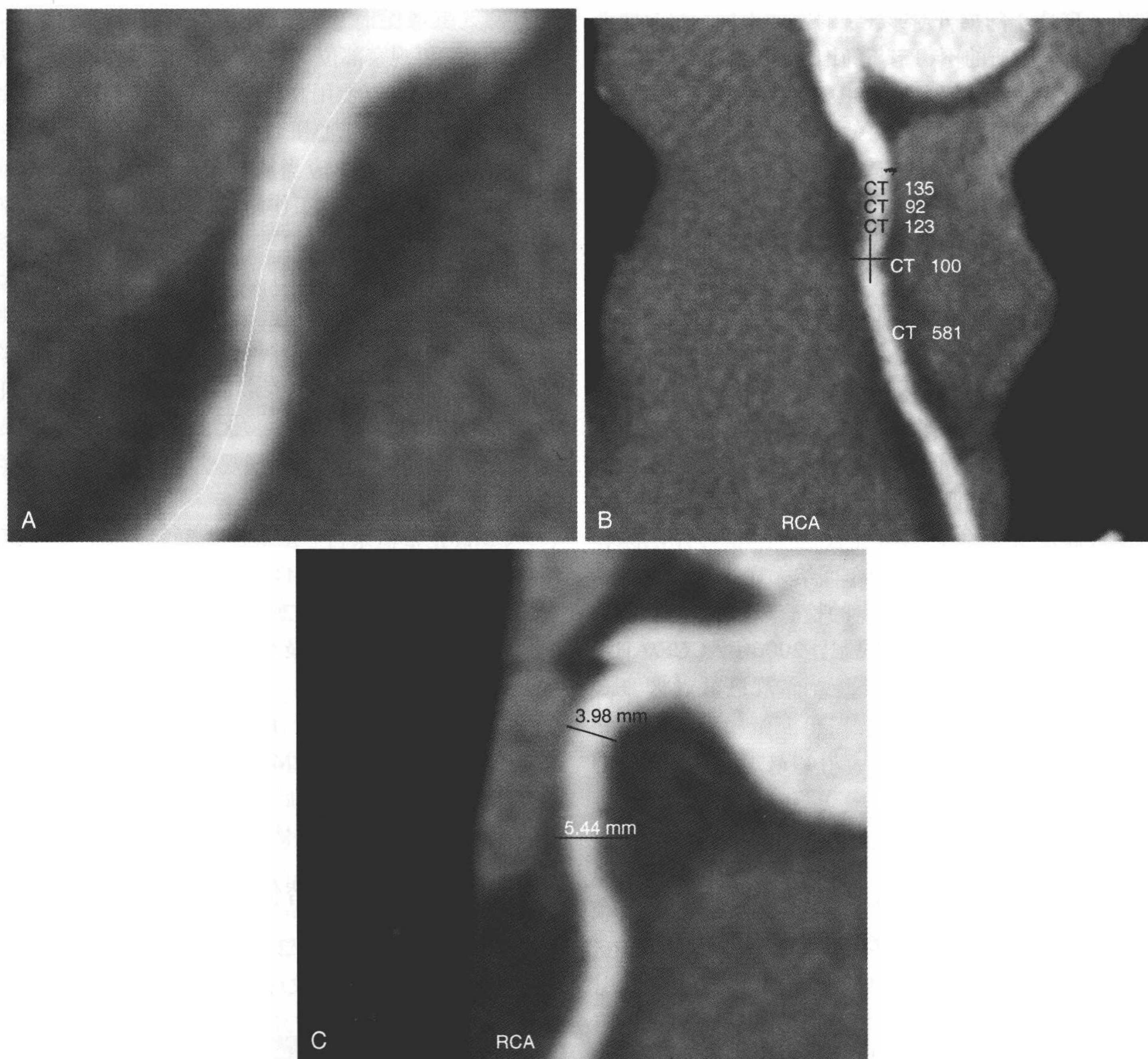


图16-6 冠状动脉CT对于右冠（RCA）近段无钙化斑块的显影（图 A）。斑块 CT 密度 >90 HU，与纤维斑块一致（图 B）。可见动脉向外重构，重构指数（比较近段动脉直径与病变动脉直径）为 1.37（图 C）。

硬化。Knez等研究了2115例有症状的患者，均进行EBCT检查和冠状动脉造影检查[39]。结果发现，男性只有7/872（0.7%），女性只有1/383（0.03%）具有显著管腔狭窄。这8例患者中有7例年龄小于45岁。其他几项研究提示，CAC积分在年龄小于45岁的患者中并不敏感。因此推测MSCT可能有用，特别是在某些特定人群（例如年轻患者、没有CAC证据的中危患者）。然而，应当注意到CAC评分为零提示在未来3～5年中心血管病事件很低危（每年0.2%）[26]。因此，非钙化斑块检测的临床价值尚未确定。

对于非钙化斑块定量分析的方法正在改进，需要提高空间和时间分辨率。Leber等比较了64排MSCT与血管内超声对于冠状动脉内斑块总量的观察[40]。尽管MSCT低估了 IVUS 观察到的斑块（分别为54/65斑块），但是斑块总体积的相关性却很好（R^2 =0.69）。对于斑块定性和定量的最大障碍是对于血管外轮廓边界的划分，难以区别斑块与软组织。即使采用新一代的扫描技术，例如64排CT扫描，对于空间分辨率的限制难以区别管壁、斑块、血管壁以及早期冠状动脉粥样硬化。另外，时间分辨率的限制会使运动物体影像模糊而产生假阳性。

非钙化斑块的其他特点也可以作为危险分层的

方法。斑块不同成分对于X线的密度不同，MSCT可以区别富含脂质的不稳定与纤维化稳定斑块。其中，纤维化斑块的衰减值大约为90亨斯菲尔德单位，而富含脂质核心的斑块衰减值更低（30～50亨斯菲尔德单位）[41]。然而，纤维斑块与软斑块的CT密度值具有明显重叠，常难以区分。除了斑块CT密度不同外，其他提示冠状动脉斑块高度危险的影像学发现包括血管壁重构或斑点状钙化[42]。至今，没有证据表明，除了获得CAC评分，MSCT的亨斯菲尔德单位或MSCT其他高危表现对于危险分层或患者治疗有何积极影响。

MSCT的一些特点限制了在无症状的患者中将其作为心血管病危险因素评估的工具。新一代扫描技术可以使成像更清晰，需要射线剂量4.8～21.6 mSv[43]。其他需要考虑的问题是静脉内对比剂的问题，以及无需进行偶发条件的放射影像随访研究[44]。另外，将来医生有可能根据“出现斑块”而给无症状患者处方他汀类药物，而不需要进一步的检查以及危险评估，例如评估CAC。由于这些限制，2006年ACCF/AHA专家共识提出无症状患者不应当常规进行冠状动脉MSCT检查[30]。

颈动脉内中膜厚度

颈动脉内中膜厚度（carotid intima-media thickness，CIMT）与已知心血管病危险因素相关，可以正确反映动脉粥样硬化的产生和程度。这一关系使其成为早期临床前粥样硬化的无创检查标记物。CIMT与冠心病危险因素、心血管病事件以及血管系统粥样硬化相关。尽管该检查最初用于流行病学研究，以及在临床研究中作为抗粥样硬化治疗疗效的评估，但有望成为简单、廉价、安全的检查方法在临床上应用于冠心病一级预防。CIMT成像的优势包括无创特点，不需要电离辐射或静脉内对比剂，检查结果受偶然因素影响较小。

颈动脉内中膜厚度的定义与测量

动脉壁包括三层结构——内膜、中膜和外膜。临床上对于粥样硬化检测的最初发现是内膜和中膜的逐渐增厚。通过对特定血管例如颈动脉血管壁的影像学观察，B型超声可以检测内膜和中膜的总厚度，因为超声不能将这两层区别开。内膜–中膜厚度被定义为内膜腔与中膜-外膜交界的厚度，这可以被测量出来（图 16-7）。

采集声像图时患者仰卧位并将头稍微侧向对侧。对于需要观察部位（例如颈总动脉壁）颈动脉纵向图像的获取可以使用高频（≥10～13 MHz）线性数字超声探头。由于心脏收缩期动脉扩张使CIMT变薄，数字图像的采集应当从舒张末开始进行电影回放、电子储存并传送到工作站进行定量分析。内膜腔与中膜–外膜交界可以人工或自动划分（使用边界探测软件）以测定CIMT（图 16-6）。测定颈总动脉远端1cm 处的动脉壁优于其他部位例如颈动脉球部或颈内动脉，因为其重复性好并可以完整地评估。不同部位的 CIMT均可预测心血管病事件[45-49]。已有几项研究证实了CIMT的可重复性。大多数CIMT测定结果的变异均来自观察者，而相同观察者在不同时间观察结果的变异很小[50]。

CIMT正常值来自一般健康人群的观察，并根据年龄和性别分组[51,52]。CIMT随年龄增加而加厚，男性更显著。不同种族也存在轻微差异，CIMT厚度在美国黑人最厚，西班牙人最薄，白种人居中[46,53,54]。正常上限的划定是任意的，一般为超过 CIMT分布的第75个百分位数（图16-8）提示冠心病危险增高。另外，流行病学研究显示CIMT达到或超过1 mm将伴随冠心病绝对危险显著增加[51]。但是设定绝对正常值将低估年轻患者的危险而高估老年患者危险。

动脉粥样硬化危险的替代指标

马斯卡廷研究随访725例从儿童至中青年人群（33～42岁）的情况，发现CIMT与儿童时期出现的

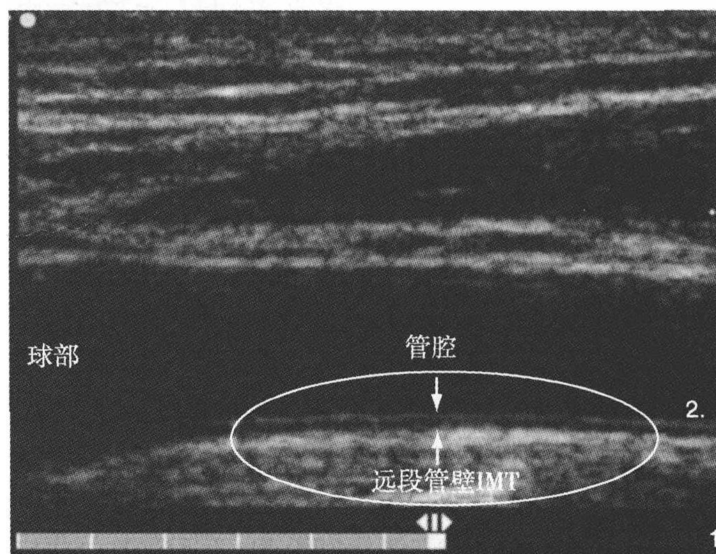


图16-7 颈动脉超声成像（10 MHz）显示颈总动脉远段，两个箭头代表腔内膜与中膜外膜交界的范围，代表颈动脉内中膜厚度（CIMT）。在此例中，CIMT为颈总动脉远段1cm的平均厚度。

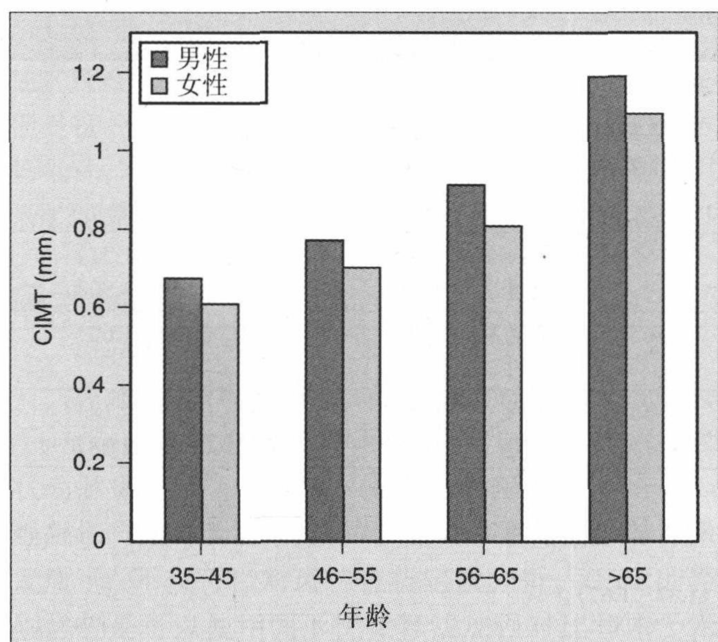


图16-8 不同年龄和性别颈总动脉内中膜厚度（CIMT）大约第75百分位处的数值。

心血管病危险相关，特别是不设性别CIMT均与总胆固醇和LDL胆固醇相关，还与女性舒张压相关[55]。Raitakari等也证实儿童时心血管病危险因素（即LDL胆固醇、收缩压以及吸烟）与21年后测定的CIMT相关[56]。在该研究中，具有这些心血管病危险因素的成人与没有危险因素的人相比，CIMT大约增厚0.1 mm。Bogalusa 心脏研究发现，儿童时期代谢综合征可以使CIMT增厚位于最大五分位数的可能性增加2.5倍[57]。CIMT除了可以反映既往心血管病的危险，还与当前心血管疾病以及将来心血管病危险相关。社区动脉粥样硬化危险研究 （Atherosclerosis Risk In Communities，ARIC）显示，在CIMT位于最大四分位数的人群中心肌梗死发生率为 5%[58]。在心血管健康研究（Cardiovascular Health Study，CHS）中，CIMT位于最大四分位数的人与最低四位数的人相比有症状冠心病的风险比为2.8倍[59]。

CIMT与冠心病事件发生率的关系首次在 库奥皮奥缺血性心脏病危险因素研究（Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study，KIHD）中得到证实，在该研究中，CIMT每增加 0.1mm，可以使芬兰男性发生心肌梗死的危险增加11%[60]。在CIMT超过1mm的患者，3年发生急性心肌梗死的危险增加2倍。ARIC研究提供了进一步的证据，CIMT每增加 0.19mm，可以使中年患者（年龄45～65岁）死亡或心肌梗死的危险增加36%[51]。CIMT超过1mm可以使男性冠心病的危险几乎增加2倍，女性更危险（危险比为5）。已经证实，尽管不是所有的研究结论均一致。CIMT的预测价值存在性别差异，例如，鹿特丹研究发现冠心病事件危险与CIMT在男性和女性均相似[61]。CIMT与心肌梗死和中风发生率的关系也存在于老年患者。在CHS研究中，经过调整的心肌梗死相对危险为3.6，不论是否已经存在心血管病（表 16-2）[62]。

由于任何时间的CIMT检查均反映暴露于心血管病危险的累积效果，CIMT主要是作为预测危险因素状态（包括生活方式）稳定的患者将来发生冠心病风险性的可靠指标，然而，在危险因素变化的患者中使用CIMT检测不能准确地反映危险因素状况，对未来事件的预测较差。已经建议在这些患者中采用 CIMT进展作为未来冠心病的更好的指标[63]。在胆固醇降低动脉粥样硬化研究（Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study，CLAS）中，既往曾经进行过冠状动脉旁路移植手术的男性患者接受了考来替泊和烟酸治疗[64]。结果表明每年 CIMT增加>0.033 mm将使未来7年发生心肌梗死、死亡或需要血管重建的危险增加2.8倍。CIMT以及CIMT进展预测冠心病危险性超过了血管造影和血脂测定对于冠状动脉粥样硬化的预测价值[65]。至今已经在多项临床血脂研究中采用CIMT作为粥样硬化效果的替代指标（表16-3）。在一项安慰剂对照的他汀类单一治疗研究（Regression Growth Evaluation Statin Study，REGRESS）中，平均颈动脉和股动脉内中膜厚度降低0.05mm可以使未来2年心脏病事件减少10%[66]。应当注意到，与CIMT每年进展（≥0.01 mm/y）相比，测量CIMT具有较大的变异性（>0.02 mm），难以对具体患者比较 CIMT变化，除非延长足够时间使能辨识出的CIMT 进展超过测量变异。

对于斑块成分的超声检查，采用灰阶或整合反向颈动脉超声显像，已经可以反映出斑块内脂质成分[67]。稳定的冠心病患者而具有低密度（富含脂质）颈动脉斑块预示具有较高冠心病事件发生危险[68]，因而需要建立超声测定斑块成份的标准方法。

颈动脉内中膜厚度用于危险评测

CIMT作为冠心病筛查工具具有明显的优势。该方法无创、定量，并与临床预后相关联。另外，在不同时间检查和不同检查者的结果较一致，具有很好的重复性，使其可以评价未来粥样硬化进展[69] 。由于年轻患者可能没有CAC，对于不适合射线暴露的患者，CIMT在年轻患者中具有更显著的优势。

许多患者，特别是年轻患者，尽管具有代谢综



表 16-2 对无冠心病患者评价颈动脉内中膜厚度与心血管病事件的前瞻性临床研究总结

研究名称	CIMT测量	临床事件	患者情况 随访（年）	年龄（岁）	性别	CIMT 增加（mm）	比值（CI）
KIHD[60]	CCA/颈动脉分叉*	致死/非致死 MI	1 m～3 y	42～60	男性	0.1	1.11 （1.06～1.16）
ARIC[58]	CCA/ICA/颈动脉分叉†	冠心病死亡,MI	4～7	45～64	男性	0.19	1.36 （1.23～1.51）
					女性	0.19	1.69 （1.50～1.90）
CHS[62]	CCA/ICA††	MI/卒中	6.2	>65	男性和女性	0.2	1.46 （1.33～1.60）*,§
Rotterdam Study[61]	CCA¶	MI/卒中	2.7	>55	男性	0.163	1.56 （1.12～2.18）‖
					女性	0.163	1.44 （1.00～2.08）‖

* 平均颈动脉内中膜厚度（CIMT）。
†平均远壁、颈内动脉和分叉。
††平均颈总动脉（CCA）和颈内动脉 （ICA）。
‡心肌梗死（MI）和冠心病死亡危险比值，MI和卒中危险比值为 1.47 （1.37～1.67）。
§CCA CIMT。
¶平均 CCA。
‖MI危险比值。

表 16-3 已知冠心病患者采用调脂治疗对于颈动脉内中膜厚度影响的临床研究总结

研究名称	随机患者	研究时限（年）	干预方法	CIMT均值变化（mm/年） 治疗	安慰剂	*P* 值
PLAC II[65]*	151例冠心病且LDL升高	3	普伐他汀 10～40 mg/d	+0.0295*	+0.0456*	0.03
REGRESS[66]	255例男性冠心病总胆固醇正常至中度升高	2	普伐他汀 40 mg/d	–0.05†	0†	0.0085
MARS[65†]	188例冠心病且总胆固醇中度升高	2	洛伐他汀 80 mg/d	–0.038*,§	+0.019*,§	<0.001
LIPID[65‡]	522例冠心病总胆固醇中度升高	4	普伐他汀 40 mg/d	–0.014‡,§	+0.048‡,§	<0.001
CLAS[64]	188例男性冠状动脉旁路移植	4	考来替泊和烟酸	–0.026‡	+0.018‡	<0.05
ARBITER[65§]	161例冠心病达到NCEP-II使用他汀治疗标准	1	阿托伐他汀 80 mg/d	–0.034*	+0.025*,¶	0.03
ARBITER 2[65¶]	167例冠心病已经使用他汀	1	缓释烟酸	+0.014*	+0.044*	0.08

*颈总动脉的颈动脉内中膜厚度（CIMT）。
†股动脉与颈动脉内中膜厚度的均值。
‡右侧CCA的CIMT。
§研究期间CIMT的平均变化。
¶以普伐他汀40 mg作为对照药物。

合征仍然划分为低危或中危，而代谢综合征与CIMT增厚以及动脉粥样硬化进程密切相关。Baldassarre等对此进行了评价，他们的研究将CIMT与FRS评分结合，提高了对血脂异常的低危或中危患者心血管病事件的预测能力[70]。FRS与CIMT都是独立的预测因子，FRS评分危险在10%～20%的患者，如果CIMT升高（男性>第60百分位，女性>第80百分位）则危险比值为6.7。根据目前的指南，并未对这些患者强化治疗，但其危险性与 FRS评分中心血管病发病危险在20%～30%的患者相同。

Stein等进一步研究了年龄在 FRS评分计算中的作用。将 CIMT计算出的“血管年龄”代替实际年龄，代入FRS评分系统计算无冠心病患者的危险[71]，将提高Framingham 10年危险评分从6.5%～8.0%



（*P*<0.001）。在使用CIMT计算出的"血管年龄"后，曾被评为中危的患者中有35.7%被重新评为高危。但是这一做法尚未在大型硬终点临床研究中应用。尽管如此，这些研究结果与预防会议V的建议相吻合，后者明确表示可以将CIMT用于CHD危险分层[72]。

磁共振成像

心血管磁共振（cardiovascular magnetic resonance，CMR）成像可以发现亚临床动脉和冠状动脉斑块[73,74]。CMR不使用电离辐射，而是局部强磁场（通常为1.5特斯拉，Tesla）利用射频脉冲激发质子。不仅可以对斑块进行定量分析，CMR的特别优势是可以使用图形优化算法加强对比和质子密度，并根据水中的质子磁特性将斑块组织的成分区别开。采用高分辨率黑血自旋回波和快速自旋回波CMR多层对比方法，血流信号表现为黑色，有别于周围血管壁并可以鉴别斑块内纤维细胞、脂质和钙化[75,76]。进而可以对斑块体积定量，观察纤维帽完整性以及脂质核心[77-79]。

目前，CMR空间和时间分辨率的不足限制其仅用于大血管的病理改变，例如主动脉、颈动脉和外周血管[80,81]。将CMR作为危险评价的工具最早见于Framingham心脏研究的亚组人群分析，采用T_2加权黑血胸腹主动脉CMR扫描[82]。结果发现斑块发生率以及斑块严重程度随年龄增加而增加，并且不论性别和年龄均在腹部更常见。不论性别均与FRS评分相吻合。

粥样硬化斑块的成分决定了是否易损和破裂，是否容易发生心血管病事件。由于CMR可以推测斑块内成分，将有助于了解动脉粥样硬化的进展。最近发现以钆做对比剂可以增强对斑块纤维帽的识别，可能是由于其更容易分布于纤维帽新生血管区域[83]。CMR对于高危动脉粥样硬化斑块的识别可以通过改变对比剂而识别特殊分子成分[84]。CMR 除了对斑块厚度定量以外，还可以定性识别薄的纤维帽而增加对预后的预测价值，尽管对此需要更多的研究。

对于心外膜冠状动脉血管的特性的识别仍是对冠状动脉磁共振（coronary artery magnetic resonance angiography，CMRA）的挑战。尽管已经做了很多技术改进，仍然很难识别冠状动脉，包括小血管口径、心跳和呼吸造成的伪影、血管弯曲以及时间分辨率。一项大型多中心临床研究将CMRA与传统的冠状动脉造影对比，可以发现近端3～5 cm的主要冠状动脉情况[85]。目前，CMR在临床上用于对大血管病理改变的评测，并正试图评价抗动脉粥样硬化治疗（图 16-9）的效果，将其作为重复性好的临床替代终点。对其时间和空间分辨率的提高将有助于识别冠状动脉壁。

肱动脉血流介导的扩张

大多数评价心血管病危险的无创方法是检测动脉粥样硬化的结构，例如斑块大小和成分。而肱动脉反应试验（brachial artery reactivity testing，BART）则是检测动脉的功能。内皮细胞切应力的增加结果是激活一氧化氮合成酶，并增加一氧化氮，一氧化氮具有显著的扩张动脉的作用。一氧化氮在动脉粥样硬化形成过程中具有重要作用，包括血小板黏附和聚集，平滑肌细胞增生以及摄取LDL[86]。据推测，血流介导的切应力增加引起的动脉血管扩张程度可以作为内皮细胞功能的替代终点指标，即产生并释放一氧化

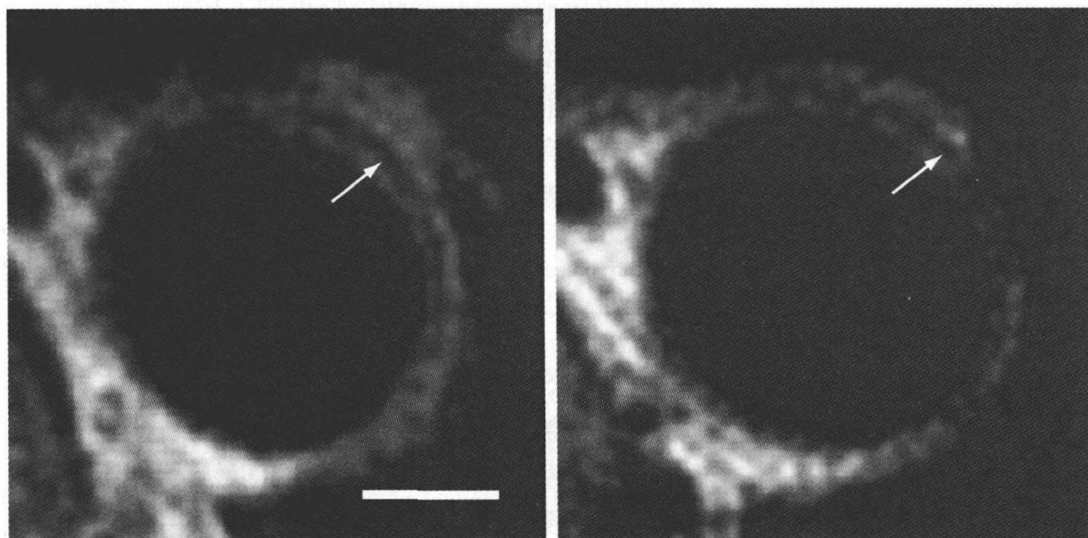


图16-9 T_2加权磁共振（MR）成像用于降主动脉他汀药物治疗前和治疗24个月后的变化[109]。经过 24个月降脂治疗，低密度影像（箭头）减少,提示含有脂质成分的斑块减少。由于其可以不经过电离辐射而对斑块性质和定量识别，MR有望成为无创影像检查的有力工具，用于抗粥样硬化斑块治疗效果的连续监测。



氮的能力。内皮细胞功能异常的特点是对于一氧化氮的生物利用度减低以及内皮依赖的血管扩张作用减弱。如果内皮功能损伤与粥样硬化相关，则内皮功能可以反映患者发生动脉粥样硬化性疾病的危险，即内皮功能异常可以作为心血管预后不良的标记物。

在BART试验中，测定外周动脉内皮功能是在反应性充血时增加循环切应力刺激一氧化氮的释放。BART试验过程中，将血压计袖带置于患者上臂，肘窝上方。采用带血管传导器和ECG的高频超声测定肱动脉基线值。将袖带充气至休息状态下收缩压再增加大约50mmHg处放置5分钟，松解袖带并再次测定超声影像。评价反应性充血后1分钟肱动脉血管扩张程度。获取肱动脉内外壁腔内膜清晰图像非常重要。使用双脚规确定这些边界，操作者可以使用特制的软件包确定血管直径。肱动脉反应性通常表示为与基线相比，刺激后血管内径变化的百分数。特别注意告诉患者在检查前12小时内不能吸烟或进食，检查应当在安静、温度恒定的环境下进行。几种可以影响血流介导的血管反应的情况包括近期进食油脂和咖啡、药物，室温和交感神经刺激[87,88]。血管扩张反应正常通常表现为与基线相比，在充血反应期肱动脉直径增加超过10%[89]。然而，当男性年龄超过40岁，女性年龄超过50岁时该反应常降低。血管扩张反应还与肱动脉基线直径负相关[90]。

由于传统的危险因素可以综合地影响内皮，可以将内皮功能作为心血管病危险因素的标记。内皮功能损伤与血脂异常、高血压、糖尿病、吸烟、老年更年期、早发冠心病家族史以及高同型半胱氨酸血症相关[91-93]。内皮功能障碍是动脉粥样硬化进程的早期表现，在亚临床疾病出现结构改变前即可出现[94]。因此，BART检查特别适用于年轻患者的危险分层，这些患者其他检查如CAC检查的敏感性低。

现有证据提示肱动脉血流介导的扩展（flow-mediated dilation，FMD）可能是临床终点的独立预测因子[95-97]。然而，需要注意的是证实肱动脉FMD与冠状动脉内皮功能以及心血管病事件终点相关的数据主要来自已经存在心血管病或心血管病高危人群，而低危和中危人群的资料有限。Gokce等在血管手术前检查187例患者的肱动脉扩张性[95]。手术前内皮依赖的 FMD 在存在心血管事件的患者中（4.9±3.1%） 显著低于手术后第一个30天内无事件的患者 （7.3±5%；$P< 0.001$）。

BART的主要限制是在测定中存在短期的生物学变异。由于受饮食和月经周期影响的较大，测试前患者应当做好充分准备。另外，BART测定的操作流程在各个实验室差别很大并取决于操作者，使得该无创监测方法作为临床实践中内皮功能的筛查工具的可行性降低[86,98]。与其他无创检查例如CIMT不同，没有证据表明经过治疗改善内皮功能可以降低心血管病的病残率和死亡率，需要进一步的前瞻性研究证实BART是否可以作为一级预防治疗终点。目前，BART仅作为研究工具而在临床应用方面仍受到限制。

动脉粥样硬化影像学的警示作用

动脉粥样硬化影像学检查可能警示并促进患者改进生活方式。然而，尽管理论上和逻辑上有此可能性，至今没有证据表明粥样硬化影像学具有长期的持久的促进作用。几项调查研究使用EBCT检测冠状动脉钙化[99,100] 或颈动脉超声检测内中膜厚度或斑块[101]，告知被调查者其心血管病危险增加，促使其改善生活方式。然而，改善生活方式的实际效果研究的结果却不相同。尽管有一项颈动脉超声检查研究显示当吸烟者在得知有颈动脉斑块后成功地提高了戒烟率[102]。一般来说，医学生物学帮助戒烟尚未证实有效[103]。两项对于CAC检测的随机研究则证实并不能促进改善生活方式。在一项针对健康中年军人进行的CAC筛查研究 （前瞻性军人冠状动脉钙化研究）[104]以及绝经后妇女的研究[105]中，随访1年后并没有发现影像学检查与生活方式改善或改善意愿有关系。这些结果相似，均未证实其对于患者长期生活方式的改善具有促进作用，尽管影像学检查与心血管病事件例如心肌梗死相关。值得注意的是，在前瞻性军人冠状动脉钙化随机研究的析因设计中，护士参与的改善生活方式随机组却成功地使冠状动脉危险得到了控制，降低了代谢综合征的发生率并促进患者改善生活方式[104,106]。因此，虽然当前资料并未证实粥样硬化影像学对于患者生活方式具有显著的直接的改善作用，将这些数据整合入临床患者/医生关系中则可以改善生活方式[107]。

小结

根据FRS进行的标准冠心病危险评测并不完善，使大量患者被评为“中度危险”，在大批患者中明显低估了终生发生冠心病的危险。可以认为采用一种或多种本文提到的无创技术可以提高FRS 预测的敏感

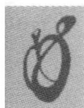
性和特异性。修改后的评测系统可以发现被标准FRS评测方法低估的冠心病终生危险，使大量中危患者重新进行危险分层。

目前，斑块负荷主要用于亚临床粥样硬化的研究中。然而，不同显像方式对于斑块负荷严重程度的结果不一致，相关性很差。例如，在一项对弗明翰研究子女进行的CMR主动脉斑块、CAC和CIMT 重叠检查中，男性只有4%，女性只有16%在三项检查中均显示高危[108]。尽管如此，CAC评分和CIMT测定仍然是最容易接收的改进危险分层的有证据的方法。而MSCT动脉造影、CMR和BART在前瞻性临床研究中作为心血管病危险分层的方法尚待证实。筛查亚临床粥样硬化的方法已经用于冠心病中度危险的患者。需要在FRS评分中加入CIMT测定的生物学年龄和（或）CAC代替实际年龄获得更好的评分系统。将来需要更多研究证实这些一级预防措施的结果和性价比。

（吴　彦　译）

参考文献

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D: Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89–92.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al.: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–1847.
3. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al.: Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000;139:272–281.
4. Lerner DJ, Kannel WB: Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383–390.
5. Expert Panel: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
6. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH: The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1791–1796.
7. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P: Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: How do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1475–1479.
8. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al.: Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004;94:20–24.
9. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, et al.: Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: A prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291:2204–2211.
10. Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al.: Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: Prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1267.
11. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, et al.: Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003;24:1903–1911.
12. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al.: An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:634–638.
13. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P: Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: Results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–187.
14. Horiguchi J, Yamamoto H, Akiyama Y, et al.: Coronary artery calcium scoring using 16-MDCT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:103–108.
15. Schmermund A, Erbel R: Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation* 2001;104:1682–1687.
16. Haberl R, Becker A, Leber A, et al.: Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: Results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:451–457.
17. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G: Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999;74:243–252.
18. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al.: Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157–2162.
19. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al.: Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:126–133.
20. Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P: Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1931–1936.
21. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS: Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1285–1292.
22. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, et al.: Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: The St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:158–165.
23. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al.: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210–215.
24. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al.: Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: Mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:807–814.
25. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, et al.: Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002;23:1596–1603.
26. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al.: Long-term prognosis associated with coronary calcification: Observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860–1870.
27. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al.: Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000;101:850–855.
28. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, et al.: Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol* 2001;87:1335–1339.
29. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al.: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210–215.
30. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al.: ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: A report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378–402.
31. Raggi P, Cooil B, Shaw LJ, et al.: Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:827–829.



32. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ: Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1272–1277.
33. Raggi P, Cooil B, Ratti C, et al.: Progression of coronary artery calcium and occurrence of myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Hypertension* 2005;46:238–243.
34. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, et al.: Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: The St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:166–172.
35. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, et al.: Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation* 2005;112:563–571.
36. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al.: Community-based provision of statin and aspirin after the detection of coronary artery calcium within a community-based screening cohort. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1337–1341.
37. Shaw LJ, Raggi P, Berman DS, Callister TQ: Coronary artery calcium as a measure of biologic age. *Atherosclerosis* 2006;188: 112–119.
38. Hausleiter J, Meyer T, Hadamitzky M, et al.: Prevalence of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in patients with an intermediate risk for significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:312–318.
39. Knez A, Becker A, Leber A, et al.: Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. *Am J Cardiol* 2004;93:1150–1152.
40. Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al.: Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: A comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:147–154.
41. Leber AW, Knez A, Becker A, et al.: Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: A comparative study with intracoronary ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1241–1247.
42. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, et al.: Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110:3424–3429.
43. Zanzonico P, Rothenberg LN, Strauss HW: Radiation exposure of computed tomography and direct intracoronary angiography: Risk has its reward. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1846–1849.
44. Onuma Y, Tanabe K, Nakazawa G, et al.: Noncardiac findings in cardiac imaging with multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:402–406.
45. O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SKJ, et al.: Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1991;22:1155–1163.
46. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al.: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24: 1297–1304.
47. Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG: Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995;92: 1141–1147.
48. Stensland-Bugge E, Bonaa KH, Joakimsen O: Reproducibility of ultrasonographically determined intima–media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study. *Stroke* 1997;28:1972–1980.
49. del Sol AI, Moons KG, Hollander M, et al.: Is carotid intima–media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:1532–1538.
50. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD: Reproducibility of *in vivo* carotid intima–media thickness measurements: A review. *Stroke* 1997;28:665–671.
51. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al.: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–494.
52. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al.: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
53. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, et al.: Impact of multiple coronary risk factors on the intima–media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:953–958.
54. D'Agostino RB Jr, Burke G, O'Leary D, et al.: Ethnic differences in carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke* 1996;27:1744–1749.
55. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM: Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001;104:2815–2819.
56. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, et al.: Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima–media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277–2283.
57. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al.: Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: The Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:457–463.
58. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al.: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26:386–391.
59. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al.: Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752–1760.
60. Salonen JT, Salonen R: Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87:II56–II65.
61. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al.: Common carotid intima–media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–1437.
62. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al.: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
63. Crouse JR III: Predictive value of carotid 2-dimensional ultrasound. *Am J Cardiol* 2001;88:27E–30E.
64. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, et al.: Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA* 1990;264:3013–3017.
65. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al.: The role of carotid arterial intima–media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262–269.
65a. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, et al.: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75:455–459.
65b. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al.: Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:548–556.
65c. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al.: Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. *Circulation* 1998;97:1784–1790.
65d. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al.: ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055–2060.
65e. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al.: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–3517.
66. de Groot E, Jukema JW, van Boven AJ, et al.: Effect of pravastatin on progression and regression of coronary atherosclerosis and vessel wall changes in carotid and femoral arteries: A report from the Regression Growth Evaluation Statin Study. *Am J Cardiol* 1995;76:40C–46C.
67. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, et al.: Echo-lucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1998;97:34–40.



68. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, et al.: Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1177–1184.
69. Tang R, Hennig M, Thomasson B, et al.: Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima–media thickness: The European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2000;18:197–201.
70. Baldassarre D, Amato M, Pustina L, et al.: Measurement of carotid artery intima–media thickness in dyslipidemic patients increases the power of traditional risk factors to predict cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2007;191:403–408.
71. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, et al.: Vascular age: Integrating carotid intima–media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol* 2004;27: 388–392.
72. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al.: Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: Noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16–E22.
73. Fayad ZA, Fuster V: Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res* 2001;89:305–316.
74. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, Becker C: Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: Current and potential future concepts. *Circulation* 2002;106:2026–2034.
75. Itskovich VV, Samber DD, Mani V, et al.: Quantification of human atherosclerotic plaques using spatially enhanced cluster analysis of multicontrast-weighted magnetic resonance images. *Magn Reson Med* 2004;52:515–523.
76. Worthley SG, Helft G, Fuster V, et al.: Noninvasive *in vivo* magnetic resonance imaging of experimental coronary artery lesions in a porcine model. *Circulation* 2000;101:2956–2961.
77. Yuan C, Beach KW, Smith LH, Jr, Hatsukami TS: Measurement of atherosclerotic carotid plaque size *in vivo* using high resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998;98:2666–2671.
78. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al.: Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: A longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:249–252.
79. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C: Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque *in vivo* with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102:959–964.
80. Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT, et al.: *In vivo* magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta: A comparison with transesophageal echocardiography. *Circulation* 2000;101:2503–2509.
81. Coulden RA, Moss H, Graves MJ, et al.: High resolution magnetic resonance imaging of atherosclerosis and the response to balloon angioplasty. *Heart* 2000;83:188–191.
82. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG, et al.: Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: A magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:849–854.
83. Yuan C, Kerwin WS, Ferguson MS, et al.: Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:62–67.
84. Sirol M, Fuster V, Fayad ZA: Plaque imaging and characterization using magnetic resonance imaging: Towards molecular assessment. *Curr Mol Med* 2006;6:541–548.
85. Kim WY, Danias PG, Stuber M, et al.: Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345:1863–1869.
86. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al.: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257–265.
87. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al.: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–2155.
88. Harris CW, Edwards JL, Baruch A, et al.: Effects of mental stress on brachial artery flow-mediated vasodilation in healthy normal individuals. *Am Heart J* 2000;139:405–411.
89. Vogel RA: Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: A review. *Clin Cardiol* 1997;20:426–432.
90. Herrington DM, Fan L, Drum M, et al.: Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: Methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:319–328.
91. Cai H, Harrison DG: Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840–844.
92. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A: Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168–175.
93. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al.: Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491–497.
94. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–1906.
95. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al.: Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: A prospective study. *Circulation* 2002;105:1567–1572.
96. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, et al.: The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1037–1043.
97. Mancini GB: Vascular structure versus function: Is endothelial dysfunction of independent prognostic importance or not? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:624–628.
98. Anderson TJ: Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631–638.
99. O' Malley PG, Rupard EJ, Jones DL, et al.: Does the diagnosis of coronary calcification with electron beam computed tomography motivate behavioral change in smokers? *Mil Med* 2002;167:211–214.
100. Wong ND, Detrano RC, Diamond G, et al.: Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate potentially beneficial lifestyle behaviors? [see comments]. *Am J Cardiol* 1996;78:1220–1223.
101. Shahab L, Hall S, Marteau T: Showing smokers with vascular disease images of their arteries to motivate cessation: A pilot study. *Br J Health Psychol* 2007;12:275–283.
102. Bovet P, Perret F, Cornuz J, et al.: Improved smoking cessation in smokers given ultrasound photographs of their own atherosclerotic plaques. *Prev Med* 2002;34:215–220.
103. Bize R, Burnand B, Mueller Y, Cornuz J: Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004705.
104. O'Malley PG, Feuerstein IM, Taylor AJ: Impact of electron beam tomography, with or without case management, on motivation, behavioral change, and cardiovascular risk profile: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2215–2223.
105. Lederman J, Ballard J, Njike VY, et al.: Information given to postmenopausal women on coronary computed tomography may influence cardiac risk reduction efforts. *J Clin Epidemiol* 2007;60:389–396.
106. O'Malley PG, Kowalczyk C, Bindeman J, Taylor AJ: A randomized trial assessing the impact of cardiovascular risk factor case-management on the metabolic syndrome. *J Cardiometabolic Syndrome* 2006;1:6–12.
107. Vale MJ, Jelinek MV, Best JD, et al.: Coaching patients On Achieving Cardiovascular Health (COACH): A multicenter randomized trial in patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2775–2783.
108. Kathiresan S, Larson MG, Keyes MJ, et al.: Assessment by cardiovascular magnetic resonance, electron beam computed tomography, and carotid ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham risk strata. *Am J Cardiol* 2007;99:310–314.
109. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al.: Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: A longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:249–252.

第Ⅲ部分



治疗

第17章

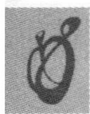
低密度脂蛋白胆固醇升高、混合性血脂异常、甘油三酯升高和高密度脂蛋白胆固醇降低的治疗方法概述

Christie M. Ballantyne 和 Peter H. Jones

本章介绍了在临床工作中经常面临的血脂异常的一般治疗方法。其中具体的治疗指南将在第18章中进行介绍，具体的治疗方法会在第19～31章讨论，而特殊患者群的相应治疗方法将在第37～43章作介绍。由于以上建议均是作为临床医生的实践指南而提出的，因此临床医生需要通过临床判断来评价具体患者的绝对风险，以此决定该患者是否需要治疗及最佳治疗强度。为了降低整体风险，所有患者的处理方法亦应包括评价，如有可能，应针对继发性血脂异常的病因（见第12章）进行治疗，并尽可能减少其他可变风险因素以降低总体风险。无论是单独应用还是联合药物治疗，生活方式调节（见第19～21章）是血脂异常治疗的重要组成部分。

低密度脂蛋白胆固醇升高

观察性流行病学研究和干预性临床试验已充分印证了低密度脂蛋白（Low-Density Lipoprotein，LDL）胆固醇与心血管疾病之间的联系，而且在美国国家胆固醇教育计划成人治疗组Ⅲ（the U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）[1]以及其他主要指南（见第18章）中，LDL-C仍是治疗的主要目标。绝对风险评价用以决定是否需要调脂治疗及其治疗的强度。已知冠心病或冠心病等危症（其他动脉粥样硬化性血管疾病、糖尿病、10年的绝对风险>20%）的患者为高危，在这个分类下，更新的NCEP ATP Ⅲ在此类患者中划分出一个极高危的亚组，该亚组定义为存在冠心病或冠心病等危症合并多个主要危险因素、严重及难以控制的危险因素、代谢综合征或急性冠脉综合征的患者[2]。而对不存在冠心病或冠心病等危症的患者的绝对风险评估则通过其危险因素联合Framingham风险评分来评价（见第18章）。另外，生物标记物的测定（见第15章），如C反应蛋白[3]（见第13章）、脂蛋白相



关磷脂酶A_2（见第14章）和非侵入性影像方法（见第16章），对于简化中危患者的风险评估可能会有所帮助。

对于冠心病极高危的患者应采用最积极的LDL-C治疗目标。例如，对于冠心病高危的患者，NCEP ATP Ⅲ指南推荐其LDL-C控制目标应小于100mg/dl[1]，而对于极高危患者更新的指南推荐的最佳目标则为小于70mg/dl[2]。此外，对于高危或中危患者，最新的ATP Ⅲ指南推荐有效地治疗强度应使LDL-C降低30%～40%[2]。美国心脏病协会/美国心脏病学会二级预防的指南中提到LDL-C目标为小于100mg/dl，但对于患有心血管病的所有患者来说，LDL-C小于70mg/dl的目标是“合理的”，若这一目标不能达到，亦应将LDL-C降低50%[4]。对于一级预防，最新的ATP III指南建议中危患者的LDL-C目标应小于100mg/dl（≥2个危险因素，10年风险为10%～20%）[2]，而与原来NCEP ATP III指南报道的一致：中危（≥2个危险因素，10年危险小于10%）及低危（<2个危险因素，10年危险小于10%）患者的控制目标分别为小于130mg/dl和小于160mg/dl。

对于大多数患者来说，他汀是降低LDL-C的首选治疗方法（见第22章）。其他降低LDL-C的方式包括胆汁酸螯合剂（见第23章）、依折麦布（见第24章）、烟酸（见第25章）、贝特类（见第26章）及特定的饮食成分例如可溶性纤维、植物固醇（见第19和第31章）。他汀与这些药物联合和非他汀间的联合都可用于降低LDL-C（见第29章）。LDL血浆置换可用于治疗如纯合子或杂合子家族性高胆固醇血症等严重的高胆固醇血症（见第30章）。

混合性血脂异常

混合性血脂异常与LDL-C升高、甘油三酯升高和高密度脂蛋白（High-density liproprotein，HDL）胆固醇降低同时存在，并可能与某些遗传性疾病［家族性复合高脂血症、家族性异常β脂蛋白血症（即III型高脂蛋白血症）］、糖尿病、代谢综合征或药物的使用（如免疫抑制剂或蛋白酶抑制剂）同时存在。富含甘油三酯残粒的脂蛋白包括极低密度脂蛋白胆固醇（very-low-density lipoprotein，VLDL）残粒、中间密度脂蛋白（intermediate-density lipoproteins，IDLs）和致密小LDL颗粒，三者在混合性血脂异常患者中均增加。其中，VLDL胆固醇存在典型的升高，并且大多数VLDL胆固醇存在于较小的VLDL残粒中。

非HDL-C对于富含甘油三酯及富含胆固醇颗粒均是有用的治疗目标。例如，通过从总胆固醇中去除HDL-C，可以从标准的血脂分析中很容易计算出非HDL-C，进而反映全部载脂蛋白（apo）B-含有（如致动脉粥样硬化的）脂蛋白，包括VLDL、IDL、LDL及载脂蛋白（a）［Lp（a）］中的复合胆固醇。NCEP ATP Ⅲ指南中指出，对于甘油三酯≥200 mg/dl[1]的患者，非HDL-C是第二治疗目标（当首要治疗目标LDL-C达标后）。高危患者的ApoB目标值为低于90 mg/dl[5,6]，极高危患者则建议达到低于80 mg/dl[6]。

治疗的第一环节应是生活方式的改变，包括饮食、减轻体重和增加体力活动。他汀类能降低LDL-C、非HDL-C和甘油三酯，减少apoB和LDL颗粒的数量，并适当地升高HDL-C水平。其他可以降低非HDL-C和apoB的治疗手段有依折麦布、胆汁酸螯合剂（但可能会升高甘油三酯）、烟酸、贝特类和ω-3脂肪酸。而可以有效降低甘油三酯的治疗有烟酸、贝特类和ω-3脂肪酸。此外，烟酸、贝特类和ω-3脂肪酸亦可增加LDL颗粒的体积，而烟酸可以充分提高HDL胆固醇并降低Lp（a）。

严重的高甘油三酯血症

肥胖、缺少体力活动、高碳水化合物饮食、吸烟、饮酒，某些疾病如糖尿病和肾衰竭、某些药物如雌激素和类固醇激素与一些遗传性疾病（家族性高甘油三酯血症、家族性复合型高脂血症和家族性异常β脂蛋白血症）可能并发甘油三酯的升高。而且对高甘油三酯血症的患者来说，评价血脂异常的继发因素尤为重要（见第12章）。对甘油三酯水平极高（≥500 mg/dl）的患者，治疗的最初目标是预防急性胰腺炎。治疗方案应包括极低脂肪饮食（脂肪含量少于总热量的15%）、减轻体重、增加体力活动和应用烟酸、贝特类和ω-3脂肪酸等药物进行治疗（表17-1）。根据NCEP ATP Ⅲ指南，当甘油三酯降至500mg/dl以下时，LDL-C和非HDL-C则分别成为治疗的首要及次要目标。通常，对存在严重高甘油三酯血症的患者需要联合治疗（见第29章）。其中生活方式调节，包括减少酒精摄入或戒酒（见第19章）、减轻体重（见第21章）和控制血糖（见第37章）均是治疗成功的关键。



表 17-1 ATP Ⅲ指南中关于高甘油三酯血症的分类及治疗[1]

甘油三酯（mg/dl）	ATP Ⅲ 指南分类	治疗的首要目标	推荐的治疗方法
<150	正常		
150～199	边缘升高	LDL-C目标	减重，增加体力活动
200～499	升高	LDL-C目标	减重和增加体力活动；考虑药物治疗以达到非LDL-C目标（应用他汀充分降低LDL-C或加用烟酸或贝特类降低VLDL-C）
≥500	极高	降低TG以防止急性胰腺炎	极低脂肪饮食（脂肪能量小于总能量的15%）、减重、增加体力活动、应用烟酸或贝特类治疗

ATP Ⅲ，美国国家胆固醇教育计划成人治疗组Ⅲ；LDL，低密度脂蛋白；non-HDL，非低密度脂蛋白；TG，甘油三酯；VLDL，极低密度脂蛋白。

高密度脂蛋白胆固醇降低

NCEP ATP Ⅲ指南指出，低HDL-C是指其风险因素计算值低于40mg/dl、男性HDL-C低于40mg/dl或女性低于50 mg/dl，是代谢综合征的诊断标准之一[1]。研究表明，高甘油三酯、糖尿病、肥胖、缺少体力活动、高碳水化合物饮食、吸烟、某些药物如受体阻滞剂和合成类固醇以及少见的遗传代谢病等均可导致HDL-C降低。

HDL-C可随着体力活动的增加及体重的减轻而升高。烟酸是最有效的升高HDL-C药物；贝特类也可显著升高HDL-C，而他汀类仅使其中度升高。虽然雌激素可以升高HDL-C，但妇女健康倡议[7]和雌激素/孕激素替代研究（HERS）[8]显示其并不能减低心血管风险，因而并不推荐使用雌激素来升高HDL-C。虽然使LDL-C和非HDL-C降至NCEP ATP Ⅲ推荐的水平应该考虑药物对HDL-C的影响，但对于高危患者，NCEP ATP Ⅲ推荐首先考虑应用药物升高HDL-C[1]。NCEP ATP Ⅲ指南并未确定HDL-C的治疗目标[1]。而美国糖尿病协会指南推荐HDL-C应高于40mg/dl，并建议应用贝特类或烟酸以单纯升高低HDL-C[9]。另外，美国心脏病协会指南建议女性的HDL-C水平应高于50mg/dl，所有女性均应通过生活方式的调整以达到该标准，而这也是高危女性（中危女性亦在考虑范围）的第二治疗目标[10]，对于这些患者指南推荐应用贝特类或烟酸治疗。

高载脂蛋白（A）

Lp（a）及其测量方法的深入探讨将在第11章讲述。虽然Lp（a）水平的升高是心血管病的独立危险因素，但是其水平达到多少才会使危险性增高尚无定论；Lp（a）≥75 nmol/L通常则认为其水平是升高的。目前并没有升高Lp（a）的最佳治疗方法。生活方式调节不影响Lp（a）水平。烟酸和雌激素可降低Lp（a），但他汀及贝特类的影响却是不定的。除此，LDL血浆置换可以去除Lp（a）。对于高Lp（a）的患者，另一种降低其水平的方法就是更积极的降低LDL-C，例如强化他汀治疗。

（黄 睿 陈江天 译）

参考文献

1. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–2497.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004;110:227–239.
3. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al: Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499–511.
4. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006;113:2363–2372.
5. Grundy SM: Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. Circulation 2002;106:2526–2529.
6. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al: Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2008;51:1512–1524.
7. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003;349:523–534.
8. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:49–57.
9. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2008. Diabetes Care 2008;31(Suppl 1):12–54.
10. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007;115:1481–1501.

第 18 章

治疗指南概述

C. Noel Bairey Merz 和 Donna Polk

过去20年里大量的数据显示积极的药物治疗和生活方式的改善不仅可以延缓动脉粥样硬化的进展，而且能逆转粥样硬化。能够大幅度降低心血管事件风险的措施包括四种药物［降脂药、抗血小板制剂、β受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素受体拮抗剂（ARB）］和三种生活方式的改善（戒烟、饮食调整和运动），这些措施可以调节动脉粥样硬化和心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）的病理生理。

降脂治疗可以降低CVD患者或高危患者的风险，降低事件发生率约30%～50%[1]。非处方药阿司匹林价格低廉，大量数据已证实了其在降低CVD患者风险中的益处[2]，可以使死亡和非致死性心肌梗死的风险降低约25%[3]。20余项随机对照研究证实，β-受体阻滞剂治疗可以降低CVD患者和高危患者手术和麻醉后的不良事件的发生[4]。心肌梗死后、不稳定心绞痛和充血性心力衰竭的患者接受β受体阻滞剂治疗可使总风险性降低25%[5]。研究数据强烈支持CVD患者接受ACE抑制剂治疗而无论其有无高血压，在心肌梗死后和心衰患者、CVD高危患者、糖尿病患者、慢性肾病患者以及脑卒中患者的预防复发治疗中，ACEI都是一线用药[6]。ACEI治疗可使死亡和非致死性心梗的总风险降低25%。

多种生活方式的改善都明确可以降低心血管风险。特别是戒烟[7]、饮食调节[8]和运动[9]降低不良事件风险的幅度甚至比药物治疗更大，例如戒烟和饮食调节可降低风险50%，增加运动可使风险性降低20%～25%。总结性研究证实这三种生活方式改善的综合性治疗可有效降低心血管风险达最大程度。Mukerjee等观察到接受他汀类、阿司匹林、β受体阻滞剂和ACEI/ARB治疗的急性冠脉综合征/心肌梗死患者在随访1年的死亡和心血管事件复发的风险性降低大于90%[10]。尽管有这些令人信服的证据，全国调查的数据显示仅有很少一部分符合指南建议的患者接受了这些规范治疗。

现在CVD的患病率正迅速增加，临床上最需要的是将上述这些疗效转化到实际的临床操作中。已建立了一些治疗指南以满足临床实践的需要，将我们的临床试验证据运用到实践中[1,5,6]。本章将论述这些指南的降脂治疗部分，介绍指南内容以及基本原理。

成人治疗专家方案Ⅲ

第一个羟甲基戊二酸辅酶A（hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A，HMG-CoA）还原酶抑制剂洛伐他汀于1987年问世，随后更多强效的他汀类药物相继问世，不仅极大提高了对高脂血症患者的疗效，而且改进了对普通高危患者人群的治疗。大量有力的证据证实他汀类药物可以降低



已知CVD患者以及伴有心血管危险因素或血管并发症的CVD高危患者的心血管事件的风险性。

国家胆固醇教育计划成人治疗组（the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel，NCEP ATP）就成人高胆固醇血症的检测、评价和治疗相继发表了NCEP ATP Ⅰ和NCEP ATP Ⅱ[11]，以及最近发表的NCEP ATP Ⅲ[1]。NCEP ATP Ⅲ的摘要总结在2001年5月发表[12]。NCEP ATP Ⅲ的报告全文在2002年12月发表[1]。

NCEP ATP Ⅲ对高胆固醇血症和相关疾病的治疗提出了循证医学的指南建议。NCEP ATP Ⅲ指南建议的提出主要是基于大型、随机对照临床试验。其他如前瞻性流行病学研究和小型的临床研究为指南提供了补充性证据。NCEP ATP Ⅲ报告全文是以临床证据为基础，参考广泛的科学的总结性指南。该指南是指导而非替代临床医师的判断，以更好地对患者进行治疗。并且，NCEP ATP Ⅲ重申，低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇仍然是降脂治疗的主要目标，依其水平可划分为理想、接近理想、正常高限、升高和明显升高（表18-1）。

风险评估和治疗

NCEP ATP III指南将患者分为三个危险等级：（1）冠心病（coronary heart disease，CHD）和冠心病（CHD）等危症，（2）多个（≥2个）危险因素，（3）0～1个危险因素（表18-2）。CHD等危症包括非冠状动脉的临床动脉粥样硬化性疾病、糖尿病和多个（≥2个）CHD危险因素且10年CHD危险大于20%。CHD和CHD等危症的患者为高危患者。高危患者LDL胆固醇降脂治疗的目标为＜100 mg/dl。根据ATP Ⅲ指南，基线或未治疗时LDL胆固醇水平＜100 mg/dl的患者，不建议进行降脂治疗。对于高危患者，LDL胆固醇水平≥100 mg/dl时，应该开始降低LDL胆固醇的饮食治疗；当LDL胆固醇水平≥130 mg/dl时，在饮食治疗的同时应开始降低LDL胆固醇的药物治疗（表18-3）；但当LDL胆固醇水平在100～129mg/dl时，是否给予降脂药物治疗还没有规定，NCEP ATP III指南对这一范围内的血脂异常提出了几个治疗建议，首选应加强饮食治疗，可以选择联合或增强降低LDL胆固醇的药物治疗，此外，如果患者有高甘油三酯或低HDL胆固醇血症，可以联合运用针对这些血脂异常的药物。

NCEP ATP III建议对于至少有2个CHD危险因素的患者，应该应用Framingham危险评分来判断其10年主要CHD事件的风险（心肌梗死和CHD死亡）：＞20%，10%～20%，和＜10%（表18-4）[13-19]。10年CHD风险＞20%的患者为高危患者，其LDL胆固醇降脂治疗的目标为100mg/dl。多个（≥2个）CHD危险因素且10年CHD危险小于20%的患者，其LDL胆固醇降脂治疗的目标为130mg/dl。对于所有LDL胆固醇水平大于目标值的患者，都鼓励其进行降低LDL胆固醇的饮食治疗。对于10年CHD危险为10%～20%的患者，在进行了实验性的饮食治疗后LDL胆固醇水平仍大于目标值（如＞130mg/dl）时应该考虑进行药物治疗。对于10年CHD危险＜10%的患者，在进行了最大化的饮食治疗后LDL胆固醇水平仍大于目标值（如＞160mg/dl）时应该考虑进行药物治疗（表18-3）。

最后，大多数患者具有0～1个危险因素且10年CHD风险＜10%。对于这些患者，当LDL胆固醇水

表 18-1 成人治疗专家组III的低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇分层（mg/dl）

LDL胆固醇	
<100	最佳
100～129	接近或高于最佳
130～159	临界升高
160～189	升高
≥190	极高
总胆固醇	
<200	理想的
200～239	临界升高
≥240	升高
HDL胆固醇	
<40	低
≥60	高

ATP，成人治疗专家组；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白.
Reprinted from Ref. 12， with permission.

表 18-2 三类危险人群的低密度脂蛋白胆固醇治疗目标值

危险分类	LDL胆固醇目标值（mg/dl）
CHD和CHD等危症	<100
多个（2+）危险因素*	<130
0～1危险因素*	<160

*表18-4列出了影响低密度脂蛋白（LDL）胆固醇目标值的危险因素。CHD，冠心病。(*Reprinted from Ref. 12, with permission.*)



表 18-3 不同危险分类人群的低密度脂蛋白胆固醇目标值和开始治疗性生活方式改变或药物治疗的界值

危险分层	LDL目标值（mg/dl）	开始治疗性生活方式改变的LDL水平（mg/dl）	考虑药物治疗的LDL水平（mg/dl）
CHD和CHD等危症（10年风险>20%）	<100	≥100	≥130（100～129：可选择药物治疗）*
多个（≥2）危险因素（10年风险≤20%）	<130	≥130	10年风险 10%～20%：≥130 10年风险 <10%：≥160
0～1 危险因素†	<160	≥160	≥190（160～189：可选择降LDL药物治疗）

*对于经过治疗性生活方式改变后LDL胆固醇仍不能降低至100 mg/dl以下的此类患者，有的机构建议使用降低LDL药物，有的机构建议使用烟酸类和贝特类等主要调节甘油三酯和高密度脂蛋白的药物。对于此亚类的患者可能需要推迟药物治疗。

†几乎所有无或只有一个危险因素人群的10年风险均小于10%；因此，对此类人群的10年风险评估不是必需的。

CHD．冠心病。(*Reprinted from Ref. 12, with permission.*)

平，≥160mg/dl时，建议进行临床观察和饮食治疗。降低LDL胆固醇水平的目标为＜160mg/dl。如果当给予实验性的饮食治疗后LDL胆固醇水平，≥190mg/dl时，指南建议可以考虑给予降脂药物治疗。当血浆LDL胆固醇水平在160～189mg/dl时，在合适的情况如存在严重的危险因素时，可以选择使用降脂药物治疗。

治疗性生活方式的改变

NCEP ATP Ⅲ强调治疗性生活方式改变（therapeutic lifestyle change，TLC）是有CHD危险的患者临床治疗的重要部分（表18-5）。NCEP ATP Ⅲ指南中TLC的目的是通过降低LDL和治疗代谢综合症以使CHD危险降低（图18-1）。因此，对于在NCEP ATP Ⅲ指南发布后进行的降脂药物试验，指南强调这些研究结果不能减弱生活方式的改变在降低CHD危险中的重要性。

表 18-5 治疗性生活方式改变饮食的营养组成

营养成分	建议摄入量
饱和脂肪*	小于总热量的7%
多不饱和脂肪	不超过总热量的10%
单不饱和脂肪	不超过总热量的20%
总脂肪	总热量的25%～35%
碳水化合物†	总热量的50%～60%
纤维素	20～30 g/d
蛋白质	约为总热量的 15%
胆固醇	<200 mg/d
总热量‡	平衡能量的摄入与支出以保持理想体重/防止体重增加

*顺式脂肪酸是另一种可以升高LDL的脂肪，应少量摄入。

†碳水化合物应该主要来源于富含复合碳水化合物的食物，特别是全谷类、水果和蔬菜。

‡日常能量支出应包括中度以上的体力活动（每天约消耗200 kcal的能量）。

Reprinted from Ref. 12, with permission.

表 18-4 影响LDL目标值的主要危险因素（LDL胆固醇以外的）*

- 吸烟
- 高血压（血压≥140/90mmHg或正接受降压治疗）
- HDL胆固醇降低（<40mg/dl）†
- 早发CHD家族史（男性一级亲属 <55 岁，女性一级亲属 <65岁发生CHD）
- 年龄（男≥45岁，女≥55岁）

*糖尿病被列为CHD等危症.

†高密度脂蛋白（HDL）胆固醇≥60 mg/dl被列为“负性”危险因素，其存在时，可以将危险因素的总数减少

LDL．低密度脂蛋白。(*Reprinted from Ref. 12, with permission.*)

为达到低密度脂蛋白胆固醇治疗目标的药物

降脂药物如表18-6所示。NCEP ATPⅢ声明当给予药物治疗时，应该继续进行和强化TLC。

降低低密度脂蛋白胆固醇的额外益处：代谢综合征是次级治疗目标

代谢综合征代表了一些代谢起源的脂质和非脂质危险因素的集合。它与胰岛素抵抗密切相关，在这种情况下胰岛素的活性受损。代谢综合征也可以继发于腹型肥胖、缺乏体力活动或遗传易感性。临床上诊



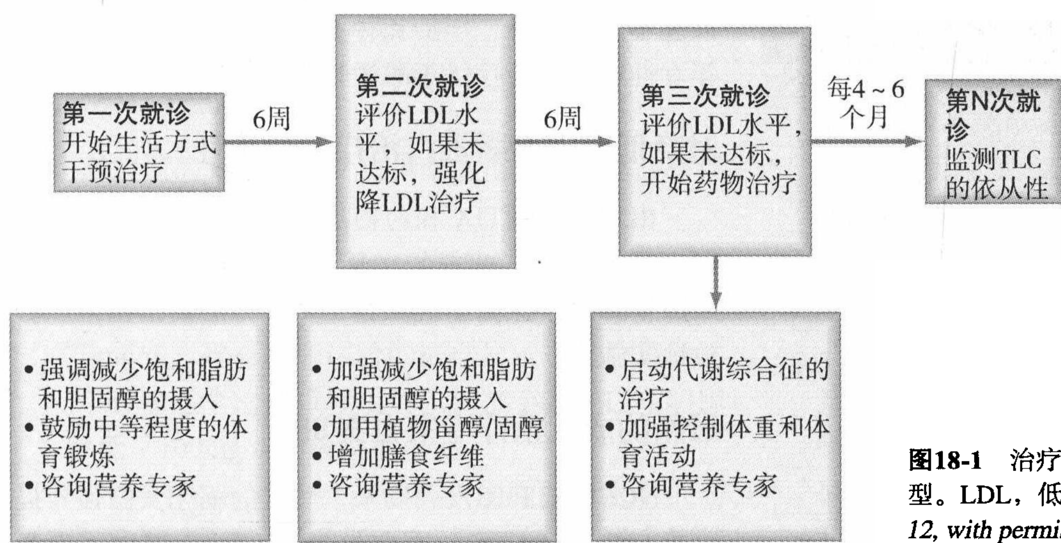


图18-1 治疗性生活方式改变（TLC）的步骤模型。LDL，低密度脂蛋白。（*Reprinted from Ref. 12, with permission.*）

表 18-6 影响脂蛋白代谢的药物

药物种类、制剂、每日剂量	对脂质/脂蛋白的作用	副作用	禁忌证	临床试验结果
HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀）*	LDL ↓ 18%～55% HDL ↑ 5%～15% TG ↓ 7%～30%	肌病；肝酶升高	绝对禁忌证：活性性或慢性肝病 相对禁忌证：同时使用某些药物	主要冠脉事件、CHD死亡、冠脉手术需要和卒中减少，总死亡率降低
胆酸螯合剂‡	LDL ↓ 15%～30% HDL ↑ 3%～5% TG 不变或升高	胃肠道不适、便秘、其他药物吸收减少	绝对禁忌证：异常β脂蛋白血证；TG >400 mg/dL 相对禁忌证：TG >200 mg/dL	主要冠脉事件和CHD死亡降低
烟酸§	LDL ↓ 5%～25% HDL ↑ 15%～35% TG ↓ 20%～50%	面部潮红、血糖升高、高尿酸血症（或痛风）、上消化道症状、肝毒性	绝对禁忌证：慢性肝病；严重痛风 相对禁忌证：糖尿病、高尿酸血证；消化性溃疡	主要冠脉事件减少，总死亡率可能降低
苯氧芳酸类‖	LDL ↓ 5%～20%（在TG升高的患者中可能升高） HDL ↑ 10%～20% TG ↓ 20%～50%	消化不良、胆石症、肌病、WHO研究中出现无法解释的非CHD死亡	绝对禁忌证：重度肾病；重度肝病	主要冠脉事件减少

*洛伐他汀（20～80 mg）、普伐他汀（20～40 mg）、辛伐他汀（20～80 mg）、氟伐他汀（20～80 mg）、阿托伐他汀（10～80 mg）。
‡考来烯胺（4～16 g）、考来替泊（5～20 g）、考来维仑（2.6～3.8 g）。
†环孢素、大环内酯类抗生素、多种抗真菌制剂、细胞色素P-450抑制剂（在使用贝特类和烟酸药物时应保持适当的谨慎）。
§速释（结晶）烟酸（1.5～3 g）、缓释烟酸（1～2 g）、控释烟酸（1～2 g）。
‖吉非贝奇（600 mg 每天2次）、非诺贝特（130或145 mg）、氯贝丁酯（1000 mg每天2次）。
HMG-CoA，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A；LDL，低密度脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白；TG，甘油三酯；↓，降低；↑，升高；CHD，冠心病。
Reprinted from Ref. 12, with permission.

断代谢综合征的标准如表18-7所示。值得注意的是，指南首次对男性和女性HDL水平和腰围的值进行了分开定义。

特殊问题

ATP III指南也强调了一些特殊的问题。极高的LDL-C水平（≥190 mg/dl）通常是遗传性高胆固醇血症的表现，应该进行家系检查，该病通常需要降脂药物如他汀和胆酸或烟酸的联合治疗才能达到LDL的治疗目标。甘油三酯水平升高被认为是CHD的一个独立危险因素，并且是致动脉粥样硬化的残余脂蛋白，最易检测到的是极低密度脂蛋白（very-low-



表 18-7 代谢综合征的临床识别

危险因素	定义水平
● 腹型肥胖*（腰围）†	
男性	>102 cm（>40 in）
女性	>88 cm（>35 in）
● 甘油三酯	≥150 mg/dl
● 高密度脂蛋白胆固醇	
男性	<40 mg/dl
女性	<50 mg/dl
● 血压	≥130/≥85 mm Hg
● 空腹血糖	≥110 mg/dl

*超重和肥胖与胰岛素抵抗和代谢综合征相关。但是，与体重指数相比，腹型肥胖与代谢性危险因素的相关程度更高。因此建议只通过测量腰围来识别代谢综合征的体重成分。
某些男性患者，腰围仅轻度增加，如：94～102 cm（37～40 in），却出现多个代谢性危险因素。此类患者发生胰岛素抵抗时，遗传因素可能起很大作用，与腰围增加的患者相同，他们也会受益于生活方式的改变。
Reprinted from Ref. 12, with permission.

density lipoprotein，VLDL）胆固醇。NCEP ATP III指出LDL和VLDL胆固醇为非HDL胆固醇（通过总胆固醇水平减去HDL胆固醇水平计算），并将非HDL胆固醇作为甘油三酯水平大于200mg/dl患者的次要治疗目标。非HDL胆固醇的治疗目标为LDL治疗目标以上30 mg/dl（表 18-8）。除了进行TLC，非HDL胆固醇治疗目标可以通过强化降低LDL的药物治疗和增加烟酸或贝特类药物达到。尽管NCEP ATP III保留了对CHD或CHD等危症的药物治疗，极低的HDL-C水平也同样被强调。由于强调糖尿病是CHD的等危症，糖尿病血脂异常的治疗目标为LDL-C水平低于100 mg/dl。NCEP ATP III也表示指南的制定来自于许多不同受试者、年龄和种族的研究结果，并且在老年女性中他汀治疗优于雌激素替代治疗。

表 18-8 三个危险等级人群的低密度脂蛋白胆固醇和非高密度脂蛋白胆固醇目标值比较

危险等级	LDL 目标（mg/dl）	非HDL 目标（mg/dl）
CHD和CHD等危症（10年CHD风险>20%）	<100	<130
多个危险因素（2+）且10年风险≤20%	<130	<160
0～1个危险因素	<160	<190

CHD，冠心病；LDL，低密度脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白
Reprinted from Ref. 12, with permission.

对降低低密度脂蛋白治疗的依从性

由于认识到TLC和药物治疗对动脉粥样硬化以及冠心病的重要性和挑战，NCEP ATP III针对患者、临床医生和医疗保健系统推荐了多种方法使指南得以有效地实施。

最新的成人治疗专家方案Ⅲ

NCEP ATP III发表以来，后续的临床实验强烈提示指南应做出修订，因此指南在2004年做出了更新（ATP III更新）[14]。

新的临床试验

最新的指南回顾了他汀类药物治疗的5项主要的临床试验的结果，包括心脏保护研究（Heart Protection Study，HPS）[15]，普伐他汀治疗老年危险患者的前瞻性研究（Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk，PROSPER）[16]，抗高血压和降脂治疗预防心脏事件研究——降脂分支试验（Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial，ALLHAT-LLT）[17]，Anglo-Scandinavian 心脏预后试验—降脂分支（Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm，ASCOT-LLA）[18]，以及普伐他汀或阿伐他汀的评价和感染治疗——心肌梗死后溶栓治疗22（Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22，PROVE IT–TIMI 22）[19]。这些试验强调了以往试验未引起注意的问题，强调了NCEP ATP III的治疗阈值，以及控制血脂紊乱的重要意义，尤其对于高危患者。报告还回顾了其他小型试验，以及大型试验的亚组分析的结果。

糖尿病患者和老年患者的额外获益

更新的ATP III指南重申了TLC仍然是血脂紊乱临床治疗中的基本措施。新的试验证实了在高危患者中降脂治疗的益处，证据支持NCEP ATP Ⅲ指南将LDL胆固醇的治疗目标定为低于100mg/dl。并且提示糖尿病患者为高危患者，在这些患者中降LDL的治疗有重要意义。同时，试验表明老年人能从降低LDL胆固醇治疗中获益。新的临床试验的数据也支持在不同



种族人群，指南建议不必做出修改。

新的治疗目标

对之前的NCEP ATP III指南做出的主要修改建议包括：

1. 高危患者LDL胆固醇的治疗目标为<100mg/dl。对于极高危患者，可以考虑将LDL胆固醇降至低于70mg/dl，现有临床试验的证据显示这是合理的。70mg/dl这个治疗目标也可以外推至基线LDL胆固醇低于100mg/dl的极高危患者。
2. 对于高甘油三酯血症或低高密度脂蛋白水平的高危患者，可以考虑在降LDL药物基础上联合贝特类药物或烟酸治疗。
3. 中高危患者（2个或更多危险因素，10年风险10%～20%）的LDL胆固醇目标为<130mg/dl，但基于现有试验证据，LDL胆固醇<100mg/dl也可以作为治疗选择。100mg/dl这个治疗目标也可以外推至基线LDL胆固醇100～129mg/dl的中高危患者。
4. 高危或中高危患者进行降低LDL的药物治疗时，建议治疗强度至少要将LDL胆固醇水平降低30%～40%。
5. 任何高危或中高危患者存在有生活方式相关的危险因素时（如肥胖、缺乏体育锻炼、甘油三酯水平升高、HDL胆固醇降低或代谢综合征），无论其LDL胆固醇水平如何，都应进行TLC以改善这些危险因素。
6. 目前的临床试验证据未改变低危患者的治疗目标和治疗阈值。ATP III指南更新的这些建议和理念总结于表18-9和表18-10。

极高危患者

更新的ATP III指南的最显著变化可能是“血脂越

表 18-9 成人治疗专家组III建议的不同危险等级人群的低密度脂蛋白胆固醇目标值和开始治疗性生活方式改变和药物治疗的界值以及基于最近的临床试验证据的一些修改

危险等级	LDL胆固醇目标值	开始治疗性生活方式改变	考虑药物治疗*
CHD†或CHD等危症‡（10年风险 >20%）高危	<100 mg/dl（最佳目标值：<70 mg/dl）¶	≥100 mg/dl§	≥100 mg/dl‖（<100 mg/dl：考虑选择药物治疗）*
2+危险因素#（10年风险 10%～20%）中高危	<130 mg/dl**	≥130 mg/dl§	≥130 mg/dl（100～129 mg/dl；考虑选择药物治疗）††
2+危险因素#（10年风险 <10%）中危	<130 mg/dl	≥130 mg/dl	>160 mg/dl
0～1 危险因素‡‡	<160 mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl（160～189 mg/dl：可选择降LDL药物）

*当使用降低密度脂蛋白（LDL）药物时，建议应用足够剂量使LDL胆固醇水平至少降低30%～40%。

†冠心病（CHD）包括：心肌梗死病史、不稳定心绞痛、稳定型心绞痛、冠脉手术（成形术或搭桥）或临床有明显心肌缺血证据。

‡CHD等危症包括有非冠脉的动脉粥样硬化临床表现［周围动脉疾病、腹主动脉瘤和颈动脉疾病（颈动脉源性短暂脑缺血发作或卒中，或颈动脉狭窄超过50%）］、糖尿病、具有两个以上危险因素且10年主要冠脉事件风险超过20%。

§具有生活方式相关危险因素［如肥胖、缺乏体力活动、甘油三酯升高、高密度脂蛋白（HDL）胆固醇降低或代谢综合征］的高危或中高危患者应接受治疗性生活方式改变以调整这些危险因素，而不论LDL胆固醇水平如何。

‖基于现有临床试验结果，可以考虑对基线LDL胆固醇低于100 mg/dl的患者进行降LDL药物治疗。如果高危患者的甘油三酯升高或HDL胆固醇降低，可以考虑将降LDL药物与贝特类或烟酸类药物联合使用。

¶极高危患者的LDL胆固醇可以降到70 mg/dl以下。

#危险因素包括：吸烟、高血压（血压≥140/90 mmHg或正接受降压治疗）、HDL胆固醇 （<40 mg/dl）、早发CHD家族史（男性一级亲属发生CHD时年龄<55岁，女性一级亲属发生CHD时年龄<65岁）以及年龄（男性≥45岁，女性≥55岁）。

** LDL胆固醇目标值可以低于100 mg/dl。

††基于现有的临床试验结果，对于基线或经治疗性生活方式改变治疗后LDL胆固醇为100 mg/dl至129 mg/dl的中危患者，可以考虑使用降LDL药物将其LDL胆固醇水平降至100 mg/dl以下。

‡‡几乎所有具备0～1个危险因素人群的10年风险均小于10%，因此对于此类人群没有必要评价其10年风险。

Reprinted from Ref. 12, with permission.



表 18-10 对成人治疗专家组III的低密度脂蛋白胆固醇治疗原则的一些修改建议

● 在高危人群中，建议LDL胆固醇目标值<100 mg/dl.
基于现有的临床试验证据，LDL胆固醇目标值 <70 mg/dl是一项治疗选择，特别是对于极高危患者。
如果LDL胆固醇 ≥100 mg/dl，建议生活方式改变的同时开始降LDL的药物治疗。
基于现有的临床试验证据，如果基线LDL胆固醇<100 mg/dl，可以使用降LDL药物将LDL胆固醇水平降至 <70 mg/dl。
如果高危患者的甘油三酯升高或HDL胆固醇降低，可以考虑将降LDL药物与贝特类或烟酸类药物联合使用。
● 对于中高危人群（具有两项及两项以上危险因素且10年危险10%～20%的患者），建议LDL胆固醇目标值<130 mg/dl；基于现有的临床试验证据，LDL胆固醇目标值 <100 mg/dl 是一个治疗选择。基于现有的临床试验证据，如果患者的基线或接受生活方式治疗后的LDL胆固醇水平为100～129 mg/dl，可以开始降LDL药物治疗使患者LDL胆固醇水平<100 mg/dl。
● 具有生活方式相关危险因素（肥胖、缺乏体力活动、甘油三酯升高、HDL胆固醇降低或代谢综合征）的高危或中高危人群，需要接受治疗性生活方式改变以改善这些危险因素，而不论LDL胆固醇水平如何。
● 在高危或中高危人群中使用降LDL药物时，建议应用足够的剂量使LDL胆固醇水平至少降低30%～40%。
● 最近的临床试验没有修改低危人群的目标值和治疗界值。

HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白。

Reprinted from Ref. 12, with permission.

低越好”的理念，建议在心脏病极高危患者中，如已知冠心病、糖尿病、代谢综合征或新发心脏病事件的患者中，低于70mg/dl的LDL胆固醇治疗目标是合理的。高危的定义是在已知CVD基础上合并：1）多种主要危险因素（尤其是糖尿病）；2）严重的或控制差的危险因素（尤其是继续吸烟）；3）多项代谢综合征的危险因素（尤其是甘油三酯≥200mg/dl并且非HDL胆固醇≥130mg/dl，而HDL胆固醇<40mg/dl）；4）急性冠脉综合征的患者。更新的ATP III指南同时建议当高危患者合并有高甘油三酯血症或低HDL胆固醇水平时，可以考虑降LDL药物联合贝特类药物或烟酸治疗。

基线低密度脂蛋白胆固醇低水平的患者

最新的ATP III指南进一步修订了LDL-C的起始治疗阈值，其遵循的理念为“对于高危人群应给予治疗——即使是LDL-C基线水平不高的患者”。新近的临床研究均得出了相似的观点：即LDL-C水平每降低1%，主要CHD事件的相对风险亦能降低约1%。最新的数据进一步阐明，对于基线LDL-C水平小于100mg/dl的患者，这一关联仍然存在，提示即使基线LDL-C水平较低的高危人群，仍可从降脂治疗中获益。更新的ATP Ⅲ指南还指出，对于高危或中危人群，强化降脂的目标是将其LDL-C水平在基线水平上再降低30%～40%。

药物剂量及降低密度脂蛋白胆固醇治疗的安全性

最新的ATP Ⅲ指南列出了使LDL-C水平下降30%～40%的他汀类药物的可选剂量（表18-11），特别提示联合应用小剂量他汀和其他药物（如胆酸螯合剂、烟酸、依折麦布和植物固醇/甾醇）可达到同样的效果。由于有许多相对安全的降脂治疗选择，因此ATP Ⅲ指南建议，当应用药物降脂治疗时，完全可以应用足够的剂量使主要冠脉事件降低30%～40%，并不建议通过最小剂量的治疗使LDL-C水平仅降低一点。更新的ATP Ⅲ指南还反复强调了临床试验中降脂治疗的安全性，即使患者LDL-C水平降得很低，不良事件的发生仍十分罕见。

美国心脏协会/美国心脏病学会（AHA/ACC）2006年更新的二级预防指南

2006年更新的AHA/ACC共识指出：许多来自于临床试验的重要证据显示，对于已知的冠脉或其他动脉粥样硬化性血管疾病，包括周围动脉病、动脉粥样硬化性主动脉疾病以及颈动脉疾病等的二级预防治疗需要强化降低危险因素，其中就包括血脂的控制（表18-12）[20]。2004年的ATP Ⅲ指南概述了来自超过50 000例患者的额外降脂治疗试验的结果，这些结果致使了新的治疗目标的出现。2006年AHA/ACC广泛引用了ATP Ⅲ指南的临床试验，同时又增加了



表 18-11 现有他汀类药物将低密度脂蛋白胆固醇降低30%～40%所需的剂量（标准剂量）*

药物	剂量（mg/d）	LDL胆固醇降低（%）
阿托伐他汀	10†	39
洛伐他汀	40†	31
普伐他汀	40†	34
辛伐他汀	20～40†	35～41
氟伐他汀	40～80	25～35
瑞舒伐他汀	5～10‡	39～45

*低密度脂蛋白（LDL）胆固醇降低的估计值是通过每个药物的食品药品监督管理局（FDA）药品说明书得到的。

†所有这些他汀均可使用到80 mg。上述标准剂量每增加一倍，可使LDL胆固醇降低6%左右[45]。

‡瑞舒伐他汀的剂量可达40mg。将FDA报告的10 mg瑞舒伐他汀的疗效减去6%估计出5 mg瑞舒伐他汀的疗效[45]。

两个新的试验，这两个试验表明，对于慢性CHD患者，把LDL-C降到比现有治疗目标还低的水平，仍然会带来心血管获益。这些新的试验使得指南发生了变化：对于患有CHD或其他形式的动脉粥样硬化性疾病的患者，LDL-C水平应当小于100mg/dl，另外，在这部分患者中，有理由将LDL-C水平降到70mg/dl以下。当选择70mg/dl为治疗目标时，增加他汀剂量时需谨慎，应根据患者的反应和耐受性逐级的加量。如果LDL-C的基础水平较高，不易将其降至70mg/dl以下时，要应用他汀或联合其他降LDL-C的药物，将LDL-C水平至少降低50%以上。2006年AHA/ACC强调，对于没有CHD或其他动脉粥样硬化性疾病的低危人群，不建议将LDL-C降至70mg/dl以下，这部分人群的降脂治疗目标仍然沿用2004年ATPⅢ指南中的建议。

预防女性人群心血管疾病的相关循证医学指南

CVD是女性死亡的主要原因，由于女性在随机临床试验中通常只占很小比例，因此成立了一个专家组，专门研究临床试验中可获得的女性患者的数据，并建立女性性别特异性的心血管疾病的临床指南[21]。在美国，每年有超过500 000女性死于CVD，主要是CHD，远远超过男性[22]。更多的女性死亡前缺乏发病前症状，小于75岁的女性患者心肌梗死后死亡率更高，临床表现也不典型[22-24]。因此对于女性人群预防CVD非常必要，这些指南需要找寻并确定针对具有危险因素的女性更加合理的治疗。

由于女性受试者可以获得的数据有限，因此专家组面临诸多不可避免的挑战，同时需要考虑现有的数据如何外推至女性等诸多问题。专家组需评估证据强度，从而制定推荐等级（Ⅰ、Ⅱa、Ⅱb或Ⅲ级）以及证据级别（A：来自多个随机临床试验的大量证据；B：来自单个随机临床试验或其他非随机临床试验的较为局限性的证据；C：基于专家意见、案例研究或治疗标准）。此外，还要评估来自男性患者的结果外推至女性后一致性的可能有多大（1：非常一致；2：部分一致；3：不一致；0：不能确定）。复习了7000篇文章及摘要后，指南最终采用了约400篇文章最为评估参考。

人们已逐渐认识到CVD是一个进展性疾病，女性被分为高风险（10年内CHD的绝对风险为20%），中度风险（10%～20%）、较低风险（<10%）以及最优风险组（<10%）。值得注意的是，女性并不定义为低度风险或无风险，因女性寿命较长，患CVD可能性升高，因此需要加强预防手段。高风险组包括已知CVD患者和具有CVD等危症（包括脑血管疾病、周围动脉疾病以及糖尿病）的患者。随着慢性肾病患者具有CVD风险的证据越来越多，这部分女性也被纳入高风险组。有亚临床疾病证据（如冠状动脉钙化）、明确的CVD家族史以及某些合并代谢综合征的高危女性患者被认为是10年CHD风险的中度风险组。这种危险分层还考虑了风险的个体差异，某些个体单个危险因素明显增高时需纳入中度风险组，而某些女性具有多重危险因素时被纳入较低风险组。这些指南共识中的详细建议详见后文。

生活方式的干预

在女性各风险组中，生活方式干预是I类治疗建议的基础（表18-13）。这些干预措施包括戒烟，避免吸入“二手烟”（环境烟草），一周内每天或经常



表 18-12 美国心脏协会/美国心脏病学会冠心病及其他血管疾病二级预防指南：2006年版

	建议的干预措施级别及证据的水平
吸烟： 目标 彻底戒烟。不暴露于吸烟环境。	● 每次随访询问患者烟草使用状况I（B） ● 建议每个吸烟的患者戒烟 I（B） ● 评估吸烟患者的戒烟意愿 I（B） ● 通过提供咨询和戒烟计划帮助吸烟患者戒烟I（B） ● 安排随访、开始专门的治疗计划或药物治疗（包括尼古丁替代治疗和安非他酮治疗）I（B） ● 督促患者在工作时或家中避免暴露于吸烟环境I（B）
控制血压： 目标 <140/90 mm Hg 或 <130/80 mm Hg，如果患者患有糖尿病或慢性肾病。	**对于所有患者：** ● 开始或继续生活方式改变：控制体重、增加体力活动、减少乙醇摄入、减少钠盐摄入，并强调增加新鲜水果、蔬菜和低脂饮食的摄入I（B） ● 对于血压≥140/90 mmHg 的患者（或血压≥130/80 mm Hg但患有慢性肾病或糖尿病的患者）：在可耐受的前提下，开始降压药物治疗，首选β受体阻滞剂和（或）ACEI类药物，如不达标，可加用其他降压药物，如噻嗪类I（B）
控制目标 目标 LDL胆固醇 <100 mg/dl 如果甘油三酯≥200 mg/dl，非HDL胆固醇应该<130 mg/dl	**对于所有患者：** ● 开始饮食治疗。减少饱和脂肪（<总热量的7%）、顺式脂肪酸和胆固醇（<200 mg/d）的摄入I（B） ● 补充植物司坦醇/固醇（2 g/d）和黏性纤维 （>10 g/d）可进一步降低LDL胆固醇。 ● 加强日常体力活动，控制体重I（B） ● 为降低风险，鼓励通过吃鱼或食用胶囊（1 g/d）增加ω-3脂肪酸的摄入。对于甘油三酯升高的患者，通常需要摄入高剂量的ω-3脂肪酸以降低风险**IIb**（B） **控制血脂** 检测所有患者的空腹血脂谱，对于因发生急性心血管事件或冠脉事件入院的患者，应在24小时内检测。在住院患者出院前应该依据下列建议进行降脂药物治疗： ● LDL胆固醇应 <100 mg/dl。 I（A），和 ● LDL胆固醇进一步降低至 <70 mg/dl是合理的 Ⅱa（A） ● 如果基线LDL胆固醇≥100 mg/d，开始降LDL药物治疗 I（A） ● 如果治疗后LDL胆固醇≥100 mg/dl，加强降LDL药物治疗（可能需要降LDL药物联合治疗） I（A） ● 如果基线LDL胆固醇70～100 mg/dl， 将LDL胆固醇降至 <70 mg/dl是合理的 Ⅱa（B） ● 如果甘油三酯为200～499 mg/dl， 非HDL胆固醇应该 <130 mg/dl I（B），和 ● 将非HDL胆固醇降低至 <100 mg/dl是合理的 Ⅱa（B） ● 降低非LDL胆固醇的选择： ⇒ 更强的降胆固醇治疗I（B），或 ⇒ 烟酸类 （在降LDL胆固醇治疗之后） Ⅱa（B）， 或 ⇒ 贝特类治疗（在降LDL胆固醇治疗之后）。 Ⅱa（B） ● 如果甘油三酯≥500 mg/dl，应先使用贝特类或烟酸类药物预防胰腺炎，再使用降LDL药物使LDL胆固醇达标。如果可能，应使非HDL胆固醇 <130 mg/dl。 I（C）
体力活动： 目标 30分钟，每周7天，（每周最少5天）	● 根据患者既往体力活动状况和（或）利用运动试验评估患者的风险，指导处方 I（B） ● 对于所有患者，鼓励每周进行数天、每天30～60分钟的中等强度的有氧运动，如快步走，同时增加日常活动量（如工间走路、园艺、做家务等） I（B） ● 鼓励每周有两天进行力量训练 Ⅱb（C） ● 建议对高危患者进行医学监督程序 （如最近发生急性冠脉综合症的患者或接受再血管化的患者、心衰患者等） I（B）



表 18-12	美国心脏协会/美国心脏病学会冠心病及其他血管疾病二级预防指南：2006年版—续
控制体重：	● 每次随访评价患者的体重指数和（或）腰围，鼓励患者通过适当体力活动、控制热量摄入和规范的行为计划使体重指数保持/达到18.5～24.9 kg/m² I（B）
目标 体重指数：18.5～24.9 kg/m² 腰围：男性 <40 英寸、女性 <35英寸	● 如果男性腰围≥35英寸、女性腰围≥40英寸（在髂嵴水平测量），开始生活方式改变并考虑治疗代谢综合征I（B） ● 减重治疗的初始目标是将体重从基线降低10%。如果成功，经过进一步评估可以尝试将体重进一步降低I（B）

ACE，血管紧张素转换酶；LDL，低密度脂蛋白；非HDL，非高密度脂蛋白.
Reprinted from Ref. 20, with permission.

进行至少30分钟的中等强度运动，在合适情况下进行心脏康复，以及维持体重使BMI（体重指数）在18.5和24.9之间，并使腰围小于35英寸。一份“心脏健康”的食谱包括多样化的饮食计划，如低脂或脱脂牛奶、鱼、豆类，限制饱和脂肪（<10%的热量）、反式脂肪酸和胆固醇（<300 mg/d）摄入，再加上多种水果和蔬菜，是所有女性的推荐膳食计划。此外，在女性CVD患者中发现并治疗抑郁症是Ⅱa类推荐。推荐高风险的女性补充ω- 3脂肪酸（Ⅱb类，B级）。2007年版的指南推荐对于高风险的女性补充叶酸[25]。

主要危险因素干预

对于血压超过140/90 mmHg的女性，生活方式干预配合药物治疗以控制血压是预防CVD的基础。对于有糖尿病或其他血压介导的靶器官损害的患者，低于此目标值的血压是比较合适的。对于糖尿病患者，生活方式和药物治疗为I类干预措施，并维持糖化血红蛋白（HbA1）低于7%。在全体女性人群中，理想的LDL胆固醇水平应小于100 mg/dl，HDL胆固醇应大于50 mg/dl，甘油三酯应低于150 mg/dl，非HDL胆固醇应低于130 mg/dl。应鼓励全体女性通过调整生活方式达到上述水平。为达到这些目标，对于高风险的女性，更应该限制饮食，饱和脂肪应少于摄入量的7%，并且膳食胆固醇小于200 mg/dl。高风险的女性应接受降LDL胆固醇治疗，通常使用他汀类药物，如患者LDL胆固醇水平≥100 mg/dl（I类，A级），以及LDL胆固醇水平＜100 mg/dl的所有高风险女性，除非存在禁忌征，应接受他汀类药物治疗（I类，B级）。开始药物治疗的阈值分别是：对于中度风险的女性，LDL胆固醇水平≥130 mg/dl；对于具有多个危险因素的患者，LDL胆固醇水平≥160mg/dl；对于具有0或1个危险因素的较低风险女性，LDL胆固醇水平≥190mg/dl。对于所有女性人群，不论其风险，次要治疗靶点如非HDL胆固醇和HDL胆固醇也应通过生活方式、贝特类药物和烟酸类药物加以调整。

第Ⅲ类干预

心脏和雌激素/孕激素替代研究（the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study，HERS）和女性健康行动（the Women's Health Initiative）的数据显示，联合应用雌激素和孕激素对于绝经后女性并不是预防CVD的合适策略[26,27]。研究数据也并不支持抗氧化剂的补充用于CVD的预防。

预防女性心血管疾病的循证指南：2007年版

在2004年原版的指南发布后，几项重要的研究结果发表，促进了对指南的审核和修订[25]。由于对女性冠心病患者平均寿命风险以及在一些人群中对疾病的低估有了更充分的理解，新指南将危险分层简化为高风险女性、风险女性和最优风险女性（表18-14）。关于吸烟、体育锻炼、心脏康复、饮食、体重管理和抑郁的建议均类似于以前的指南。新版指南中提出，为了减肥或保持体重，体育活动的时间延长为每周7天或大部分天数进行每天60～90分钟的锻炼。此外更详细的饮食建议包括：限制酒精摄入量，每天至多喝酒1次，膳食钠摄入量限制在2.3g/d以下，以及每周至少吃两次鱼类（尤其是油性鱼）。可考虑ω-3脂肪酸补充剂（850～1000mg的EPA和DHA）用于女性冠心病患者，更高的剂量可用于治疗高甘油三酯血症。女性CVD的预防方法如图18-2所示。

主要危险因素干预

除了调整生活方式外，在高风险女性中应使用药物治疗，使LDL胆固醇的水平在100mg/dl以下，对于极高风险的女性，LDL胆固醇的理想控制目标为低于70mg/dl。极高风险女性是指已确诊冠心病并且存



表 18-13 实践中根据危险分组预防女性心血管疾病的建议等级

高风险女性（>20%危险）
Ⅰ类建议：
● 戒烟
● 体力活动/心脏康复
● 饮食治疗
● 控制体重或减重
● 控制血压
● 控制血脂/他汀治疗
● 阿司匹林治疗
● β受体阻滞剂治疗
● ACEI治疗（如果禁忌，使用ARB类药物）
● 糖尿病患者控制血糖
Ⅱa类建议：
● 评估/治疗抑郁
Ⅱb类建议：
● 补充ω-3脂肪酸
● 补充叶酸
中度风险女性（10%～20%危险）
Ⅰ类建议：
● 戒烟
● 体力活动
● 心脏健康饮食
● 控制体重或减重
● 控制血压
● 控制血脂
Ⅱa类建议：
● 阿司匹林治疗
较低风险女性（<10%危险）
Ⅰ类建议：
● 戒烟
● 体力活动
● 心脏健康饮食
● 控制体重或减重
● 治疗个别CVD危险因素
房颤女性患者的卒中预防
Ⅰ类建议：
● 中高危卒中患者：华法林治疗
● 低危卒中患者（<1%/年）或有华法林禁忌证：阿司匹林治疗

ACE．血管紧张素转换酶；ARB．血管紧张素受体拮抗剂。
Reprinted from Ref. 21, with permission.

表 18-14 女性心血管病危险分类

危险状态	标准
高风险	已确立的冠心病
	脑血管病
	周围动脉疾病
	腹主动脉瘤
	慢性肾病或肾病晚期
	糖尿病
	10年Framingham全球风险 >20%*
风险	≥1 项主要CVD危险因素，包括：
	吸烟
	不良的饮食习惯
	缺乏体力活动
	肥胖，特别是中心型肥胖
	早发CVD家族史（女性亲属发生CVD年龄<55岁，男性亲属发生CVD年龄<65岁）
	高血压
	血脂紊乱
	亚临床血管病证据（如冠脉钙化）
	代谢综合征
	平板试验运动耐力下降和（或）停止运动后的心率恢复有异常
最优风险	Framingham全球风险<10%且生活方式健康，无危险因素

*或利用其他人群适用的风险评估工具来评价全球风险为高危。
CVD，心血管疾病。
Reprinted from Ref. 21, with permission.

在多种主要危险因素、严重且控制较差的危险因素或糖尿病的患者。对于那些存在风险的女性，应根据其风险程度进行强化降脂药物治疗。对于那些具有多个危险因素并且10年绝对风险为10%～20%的患者，如LDL胆固醇水平为130mg/dl或更高，应开始药物治疗以降低LDL胆固醇。具有多个危险因素并且10年风险不到10%的女性，如LDL胆固醇为160mg/dl或更高，应开始接受降脂药物治疗，因为动脉粥样硬化的进展对寿命具有很高的危险。在所有处于其他危险程度的女性中，如LDL胆固醇为190mg/dl或更高，应开始药物治疗。对于高风险的女性，在达到控制LDL胆固醇的目标之后，应该以HDL胆固醇和非HDL胆固醇为靶点，通过烟酸或贝特类药物治疗，并应考虑用于具有多种危险因素且10年绝对风险为10%～20%的风险患者。

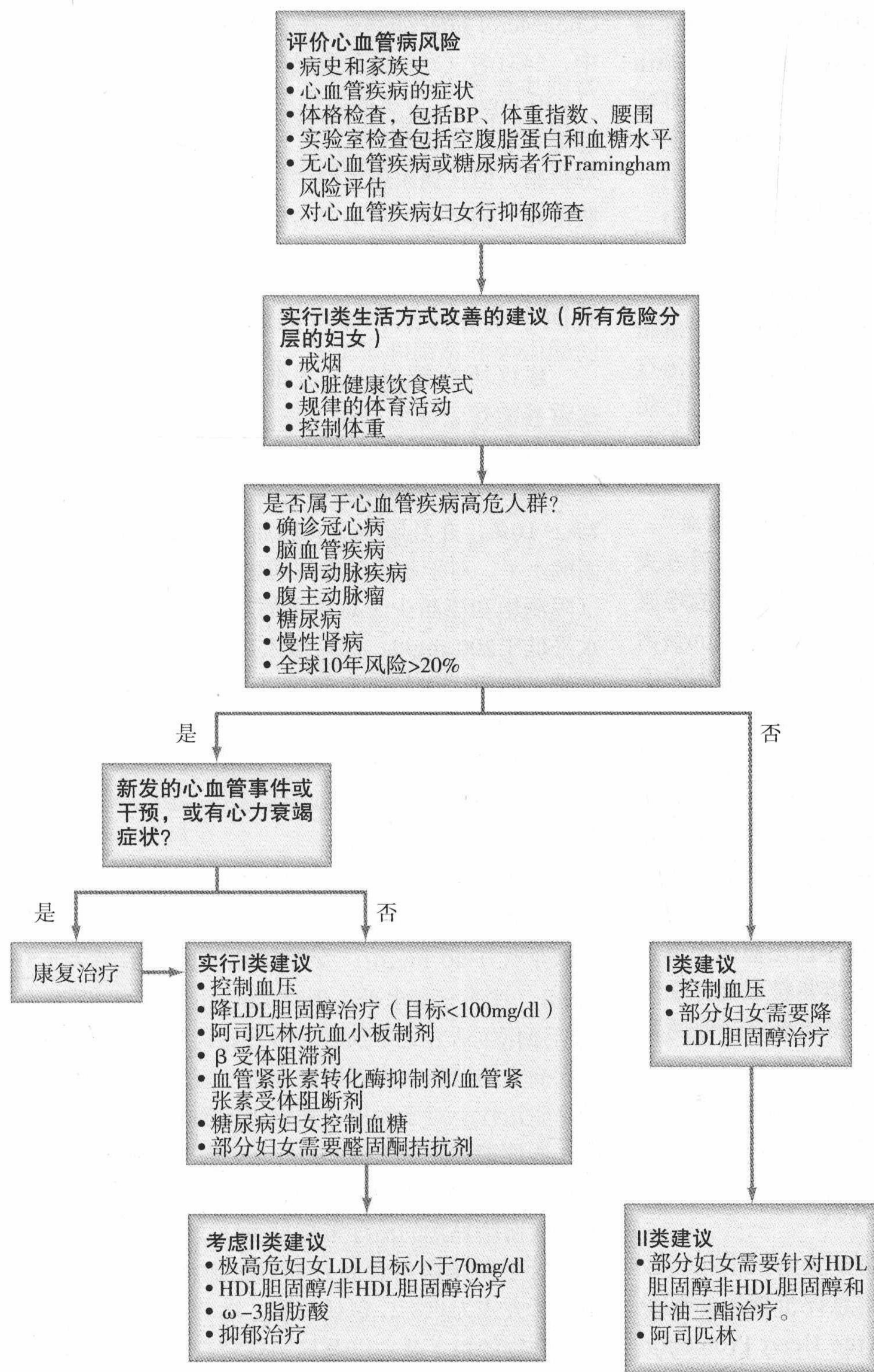


图18-2 女性的心血管疾病危险评价 BP，血压；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白。（*Reprinted from Ref. 25, with permission.*）

预防性药物干预

除非存在禁忌证，阿司匹林治疗（75～325mg/d）应在所有高风险女性人群中使用。对于65岁及以上的女性，应对患者的获益和风险加以评估，使用阿司匹林预防心血管疾病和缺血性脑卒中，如果血压控制良好，应使用小剂量阿司匹林治疗（81mg/d或隔天100mg）。对于65岁以下的女性，如果治疗带来的获益大于风险，应考虑小剂量阿司匹林治疗以预防脑卒中。

第Ⅲ类干预

激素治疗和选择性雌激素受体调节剂对于女性CVD的一级预防或二级预防无效甚至可能有害。



此外，包括叶酸在内的抗氧化剂的补充不应用于一级或二级预防。女性健康行动（Women's Health Initiative）的结果显示，对于65岁以下的女性，不建议将阿司匹林作为心肌梗死（MI）的一级预防。

成人糖尿病中血脂异常的治疗

美国糖尿病协会（American Diabetes Association，ADA）于2004年发布了关于成人糖尿病中血脂异常的治疗说明，重点强调了在这个人群中积极治疗血脂异常以降低CVD的风险[28]。糖尿病组发生冠心病的风险是非糖尿病组的2～4倍[29-31]。在所有糖尿病患者中有2/3死于CVD，并且糖尿病患者的CVD常无法识别，多达一半的患者表现为无症状性心肌缺血[32]。ADA发布的治疗说明包括以下建议：通过生活方式干预和包括联合用药在内的药物治疗，积极治疗血脂异常，LDL胆固醇的控制目标为低于100mg/dl或降低幅度大于30%，HDL胆固醇目标水平为大于40mg/dl，甘油三酯小于150mg/dl[28]。

2型糖尿病患者中的血脂异常

糖尿病患者最常见的血脂异常类型是甘油三酯水平增高而HDL胆固醇水平下降。与非糖尿病患者相比，尽管LDL胆固醇的水平往往不高，但其LDL颗粒通常是小而且致密的，这种致密小LDL被认为具有更强的动脉粥样硬化致病性并且更容易被氧化。女性人群中高甘油三酯血症和HDL胆固醇水平降低的发生率更高[33]。糖尿病的血脂异常可因其他疾病的存在而进一步恶化，如肾疾病、甲状腺功能减退、饮酒或服用雌激素。

糖尿病患者降脂治疗的临床试验

几个大型的一级和二级预防试验纳入了相当数量的糖尿病患者，可提供足够信息评价糖尿病患者治疗的有效性。心脏保护研究（the Heart Protection Study）纳入了男性和女性共20 536人，其中5963人患有糖尿病并被随机分配到辛伐他汀40mg固定剂量治疗组[34]。在糖尿病患者人群中，主要血管事件发生率降低了22%（$P<0.0001$）。获益的糖尿病亚组包括女性和男性，大于或小于65岁，有或无冠心病病史以及LDL胆固醇水平达标即低于116 mg/dl的患者。在退伍军人俱乐部高密度脂蛋白胆固醇干预试验（Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial，VA-HIT）的二级预防中，2431名（25%患有糖尿病）以HDL胆固醇水平低（<40 mg/dl）为主的男性患者被随机分配到贝特类药物吉非贝奇治疗组[35]。虽然该研究未经亚组分析充分检验，但在糖尿病患者群中，因冠心病、非致死性心肌梗死、脑卒中死亡的复合终点的风险降低了24%，差异具有统计学显著意义。

经医学营养疗法和体育锻炼改善脂蛋白

建议所有糖尿病患者都应进行体育锻炼和医疗营养治疗。应鼓励每周的大多数天数应进行至少每天30分钟的中等强度运动[36]。存在高脂血症的糖尿病患者应减少饱和脂肪的摄入，使其低于热量的7%～10%，并且限制反式脂肪的摄入以改善LDL胆固醇水平。对于超重的糖尿病患者，生活方式的干预（限制饱和脂肪少于总热量的7%，限制膳食胆固醇水平低于200 mg/d，每天摄入10～25g的可溶性膳食纤维，减重，增加体育锻炼以及摄入植物固烷醇/固醇）可改善HDL胆固醇和甘油三酯水平，并在较小程度上改善LDL胆固醇水平[37]。

脂蛋白的治疗目标

由于糖尿病患者发生CVD的风险高，治疗的目标是LDL胆固醇水平小于100 mg/dl，男性HDL胆固醇水平大于40 mg/dl，女性HDL胆固醇水平大于50 mg/dl，甘油三酯水平小于150 mg/dl。初始的措施应包括强化生活方式干预然后再开始药物治疗，而有冠心病病史的糖尿病患者则应在生活方式干预的同时接受降脂治疗。对于无冠心病病史的糖尿病患者，应在LDL胆固醇水平为130 mg/dl或更高时开始进行药物治疗。美国糖尿病协会（ADA）发布的指南中关于糖尿病血脂异常的治疗策略见表18-15。

对于糖尿病患者高甘油三酯血症的治疗应以干预生活方式为目标，包括减肥、运动、减少脂肪和碳水化合物的摄入量，以及控制血糖。当血糖控制良好时，应考虑增加贝特类药物、烟酸或高剂量他汀类药物。对于HDL胆固醇水平低的治疗，通常需要使用贝特类药物或烟酸，并且还要干预生活方式，如戒烟，增加体育锻炼和减肥。使用烟酸可能恶化血糖控制，因而必须对降脂治疗带来的潜在获益与血糖轻度增加的不良反应之间进行权衡。在糖尿病药物治疗中需要注意的另外一点是，吉非贝奇与他汀类药物或烟酸联合使用时，发生肌炎的风险性增加。



关于成人糖尿病患者血脂筛查的建议

对于成人糖尿病患者，应至少每年筛查血脂水平，如果属于低风险，即LDL胆固醇<100mg/dl，HDL胆固醇>50mg/dl，且甘油三酯<150mg/dl，则可以每2年筛查一次。

治疗建议与目标

- 生活方式改变包括减少饮食饱和脂肪和胆固醇的摄入、减重、增加体力活动和戒烟。
- 建议对生活方式改变后仍不达标的患者进行药物治疗。
- 治疗的主要目标是将LDL胆固醇降至100 mg/dl以下。
- 应用他汀类药物降低LDL胆固醇可以减少心血管事件的发生。
- 对于年龄大于40岁、LDL胆固醇水平高于135 mg/dl的糖尿病患者，应考虑进行他汀治疗，且至少将患者的LDL胆固醇降低30%。

表 18-15	成人糖尿病血脂紊乱的治疗优先顺序
Ⅰ.	降低LDL胆固醇
	干预生活方式
	首选：HMG CoA 还原酶抑制剂（他汀）
	其他：胆酸结合树脂，胆固醇吸收抑制剂、非诺贝特或烟酸
Ⅱ.	升高HDL胆固醇
	干预生活方式
	烟酸类或贝特类
Ⅲ.	降低甘油三酯
	干预生活方式
	控制血糖
	苯氧芳酸衍生物（吉非贝奇、非诺贝特）
	烟酸类
	大剂量他汀（对于LDL胆固醇同时升高的患者）
Ⅳ.	混合型高血脂症
	第一选择：改善血糖控制，加用高剂量他汀
	第二选择：改善血糖控制，加用他汀，加用苯氧芳酸衍生物
	第三选择：改善血糖控制，加用他汀，加用烟酸类药物

根据现有的药物安全性及有效性的临床试验证据，对低密度脂蛋白（LDL）升高的治疗应优先于对甘油三酯升高的治疗。
他汀与烟酸、非诺贝特合用，特别是与吉非贝奇合用可能会增加引起肌病的风险。
Reprinted from Ref. 28, with permission.

- 对于患有糖尿病的儿童和青少年，如有必要，可利用饮食治疗和药物治疗将其LDL胆固醇降至100 mg/dl以下。
- 所有糖尿病患者的甘油三酯水平应低于150 mg/dl，HDL胆固醇水平在女性患者应高于50 mg/dl，男性患者应高于40 mg/dl。
- 在CVD患者中使用贝特类药物降低甘油三酯并升高HDL胆固醇，低水平HDL胆固醇和接近正常水平的LDL胆固醇与心血管事件减少相关。
- 为使血脂达标可能需要联合治疗。

小结

ATP Ⅲ更新后的临床试验进一步为指南的建议——尤其是“越低越好”和“对包括LDL-C基线水平不高的患者在内的高危人群进行治疗”等提供了支持[38]。但NCEP尚未发表新的声明或“ATV Ⅳ”。NECP现在的注意力主要集中在降脂治疗的巨大差距上，在临床实践中的确存在很多没有得到合适治疗的患者[39]。2004年ADA声明和2007年更新的妇女治疗指南与最新的ATP Ⅲ阈值和治疗策略一致，旨在缩小在大量患者中存在的治疗差距。

大量的临床试验证据显示强化药物治疗可以有效地预防和逆转CVD，目前存在的降脂治疗的巨大差距也提示应用指南来指导治疗的必要性。显然，AHA的“遵循指南”和ACC的“实践指南”等旨在提高指南依从性的临床转化项目可以改善患者的心血管结局[40-42]。而且，最近的强化降脂治疗与再血管化治疗的比较研究提示，在正确选择的患者中前者优于后者[43,44]。显然，心血管护理必须演变为重视强化预防。基于指南的降脂治疗是有效降低心血管风险的基石。

（靳文英 译）

参考文献

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143–3421.
2. Antiplatelet Trialist's Collaboration: Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1983;296:320–331.
3. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, et al: An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006–2010.
4. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group: The Beta-Blockers Pooling Project (BBPP): Subgroup findings from random-



ized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8–16.
5. Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH, et al: AHA Consensus Panel Statement. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. The Secondary Prevention Panel. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:292–294.
6. National High Blood Pressure Education Program: The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
7. Wilhemsson C, Elmfeldt D, Vedin JA, Tibblin G: Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;i:415–419.
8. Lorgeril M, Renaud S, Nicole M, et al: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454–1459.
9. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234–244.
10. Mukerjee D, Fang J, Chetcuti S, et al: Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:745–749.
11. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation.* 1994;89:1333–1445.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–2497.
13. D'Agostino RB Sr, Sullivan LM, Levy D: MI and coronary death risk prediction. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (risk estimator). Available at http://hin.nhlbi.nih.gov/atpiii/riskcalc.htm.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
15. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, the PROSPER study group: PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360: 1623–1630.
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
18. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
20. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;11:2363–2367.
21. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:900–921.
22. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al: Heart disease and stroke statistics—2007: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:a69–e171.
23. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999;341: 217–225.
24. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, et al: Women's early warnings symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108;2619–2623.
25. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;114:1481–1501.
26. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280: 605–613.
27. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–534.
28. American Diabetes Association: Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S68–S71.
29. Jacoby RM, Nesto RW: Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:736–744.
30. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120–126.
31. Granger CB, Califf RM, Young S, et al: Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920–925.
32. Kannel WB, Abbott RD: Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham experience. *Am Heart J* 1990;120:672–676.
33. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, et al: Risk factors for coronary heart disease: Implications of gender. *Cardiovasc Res* 2002;53:538–549.
34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabeties: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2006.
35. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
36. American Diabetes Association: Physical activity/exercise and diabetes: Position statement. *Diabetes Care* 2004;27:S58–S62.
37. American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes: Position statement. *Diabetes Care* 2004;27:S36–S46.
38. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
39. Meyers CD, McCarren M, Wong ND, et al: Baseline achievement of lipid goals and usage of lipid medications in patients with diabetes mellitus (from the Veterans Affairs Diabetes Trial). *Am J Cardiol* 2006;98:63–65.
40. Smaha L: The American Heart Association Get with the Guidelines program. *Am Heart J* 2004;148:S46–S48.
41. Montoye CK, Eagle KA, Michigan ACC-GAP Investigators: ACC-GAP Steering Committee. American College of Cardiology. An organizational framework for the AMI ACC-GAP Project. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:S1–S29.
42. Eagle KA. Montoye CK, Riba AL, et al: Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in Medicare patients with acute myocardial infarction: The American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1242–1248.
43. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
44. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: Baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol* 2007;99:208–212.
45. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and flurastatin in patients with hypercholesterol emia (The CURVES Study). *Am J Cordiol* 1998;81: 582–587.

第 19 章

预防和治疗心血管疾病的膳食模式

Penny M. Kris-Etherton, Melissa Ohlson, Deborah Bagshaw 和 Neil J. Stone

健康的生活方式是预防和治疗心血管疾病（cardiovascular disease，CVD），降低其发病率和死亡率的基础。其中饮食是生活方式的关键，始终是CVD危险干预的基石。有一项大规模的循证医学试验令人信服地证明了一些膳食模式对于防治CVD多种危险因素的有益作用，包括主要危险因素：血脂和脂蛋白、血压、胰岛素敏感性、体重和肥胖，以及新出现的危险因素[1-3]。值得注意的是，1980-2000年，我们在降低冠心病（coronary heart disease，CHD）的死亡率方面取得了长足进步；其中，有44%的降低源于主要危险因素的降低[如降低总胆固醇、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、吸烟率和体力活动缺乏]，47%源于一些药物治疗[4]。这些结果是非常重要的，因为它们体现了健康生活方式对于降低CVD危险的意义。因此，降低总胆固醇和SBP的健康饮食和生活方式，以及戒烟，同时增加体力活动，是降低CVD危险的关键。饮食和生活方式同时还影响其他CVD的危险因素，使我们能够更加接近从根本上消除因可变危险因素所致的CVD目标。

我们对于通过减少多种危险因素从而降低CVD的危险有极大兴趣。通过多种营养干预影响多个CVD危险因素的膳食模式已成为实现CVD危险最大程度降低的金标准。虽然已经确定了一些膳食模式，但目前处于临床实践阶段。这些膳食模式包括控制高血压的膳食方法（Dietary Approaches to Stop Hypertension，DASH）/DASH钠盐饮食[5, 6]，高蛋白质和不饱和脂肪饮食（OmniHeart研究[7]）、Portfolio饮食[8]和地中海饮食[9-11]，以上均在本章中讨论。此外，还复习了组成不同膳食方案的营养和食物要素对CVD危险因素起有益作用的证据，并讨论了进行健康膳食模式以降低CVD危险的策略。此外，还为临床医生在CVD危险因素饮食干预的实践中的使用提供了重要的资源。总的来说，这些信息有益于临床医生管理使用膳食模式患者的CVD危险状况。

因为低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇和总胆固醇升高是干预的主要目标，所以首先讨论在这些方面取得最大程度降低的膳食模式。此外，还讨论了动脉粥样硬化的血脂异常［高甘油三酯（triglyceride，TG）和低高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇水平］、高血压、高血糖以及超重和肥胖的干预策略，所有这些都是代谢综合征的组成部分。

降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的膳食模式

治疗性生活方式改变饮食

治疗性生活方式改变（therapeutic lifestyle changes，TLC）是临床上治疗高LDL胆固醇水平的基础。新



的临床试验证据支持在高危和极高危患者中显著的胆固醇降低与CHD危险降低相关[12]。美国胆固醇教育计划成人治疗组Ⅲ（Adult Treatment Panel Ⅲ of the National Cholesterol Education Program，NCEP ATP Ⅲ）推荐，对LDL胆固醇未达标的患者进行TLC饮食以降低LDL胆固醇，从而降低CHD危险[13]（表19-1）。有研究显示，TLC饮食及其他LDL胆固醇降低方法可以使LDL胆固醇水平降低达24%～37%（表19-2）。

TLC饮食中饱和脂肪酸（SFA；＜7%的热量）和胆固醇（＜每日200mg）含量低，在中等脂肪膳食中强调不饱和脂肪（25%～35%的热量来自脂肪），还包括每日20～30g的膳食纤维（见表19-1）。强化降低LDL胆固醇的治疗方法可增加黏性（水溶性）纤维（每日10～25g）和植物甾醇/固醇（每日2g）。这种膳食模式对于降低LDL胆固醇的有效性是基于一项大型的研究结果，评价对照组和自选饮食的自由队列的饮食反应。这项研究证实了降低胆固醇的膳食模式相比仅给予饮食指导获得更大的效益。Portfolio饮食[8,14]、生活方式心脏计划[15-17]和DASH饮食[5,6,18,19]都评价了以相似膳食模式降低LDL胆固醇所获得的最大反应，以及什么是“现实世界”可以实现的。

表 19-1 成人治疗组Ⅲ中治疗性生活方式改变的营养成分组成

营养成分	建议摄入量
饱和脂肪（低反式脂肪）	＜总热量的7%
多不饱和脂肪	达总热量的10%
单不饱和脂肪	达总热量的20%
总脂肪	总热量的25%～35%
碳水化合物（强化复合物）	总热量的50%～60%
纤维	每天20～30g
蛋白质	总热量的15%左右
胆固醇	＜每天200mg
总热量（热量）	平衡热量的摄入和消耗以维持健康体重和防止体重增加

表 19-2 膳食调整引起低密度脂蛋白胆固醇的累积降低

膳食组成	膳食调整	LDL降低大约
饱和脂肪	＜热量的7%	8%～10 %
反式脂肪	＜热量的1%	1%～2 %
膳食胆固醇	＜每天200mg	3%～5 %
减重	减少10磅	5%～8 %
大豆蛋白		3%～5 %
降LDL的其他方法		
水溶性纤维	每天5g～10g	3%～5 %
植物甾醇/固醇酯	每天2g	6%～15 %
累积评价		24%～37 %

LDL，低密度脂蛋白。

Portfolio饮食

Portfolio饮食由四种降低胆固醇的成分组成：植物固醇（1.0g/1000cal）、大豆蛋白（21.4g/1000cal）、黏性纤维（9.8g/1000cal）和杏仁（14g/1000cal）[8]。这份膳食以素食为基础，提供的热量30%来自总脂肪，6.3%来自饱和脂肪，以及每日54mg胆固醇。黏性纤维的来源包括燕麦、大麦、欧车前、茄子和秋葵。豆奶和豆制品是大豆蛋白的来源。经过1个月的Portfolio饮食，与他们自我报告的低饱和脂肪（热量的7%～8%）和低膳食胆固醇（＜200mg/d）饮食相比，受试者的LDL胆固醇降低28.6%。在这项研究中，对照饮食含有低饱和脂肪（热量的4.5%）和低膳食胆固醇（128mg/d），相比基线的标准低胆固醇饮食，受试者的LDL胆固醇降低8%。因此，低胆固醇“portfolio”饮食显著增加了传统低胆固醇饮食降低LDL胆固醇的作用。

有一项对1年自选Portfolio饮食受试者进行的长期研究显示，LDL胆固醇降低了12.8%，明显低于1个月代谢饮食的观察结果[14]。尽管如此，32%的受试者（*n*=21/66）在1年时LDL胆固醇降低大于20%，与1个月代谢对照的Portfolio饮食观察到的降低值无显著差异。作者报告的对膳食中的杏仁部分顺应性良好（基于消耗量比处方量），也就是说，78%达到建议消耗的23g/1000cal，对富含人造黄油的植物固醇的顺应性是67%。然而，黏性纤维的顺应性是55%，大豆蛋白的顺应性是51%，均被研究者认为不够充分。在1年时，只有2名受试者接受素食，5名受试者接受奶-蛋-素食。其他受试者接受杂食。习惯性以植物为主的膳食可以最大程度降低LDL胆固醇，但接受这种膳食困难较大，因为这项研究的结果反映出了这种困难，所以有重要意义。不过这项研究提供了重要的信息，即有关自由生活的情况下什么是可以实现的：LDL胆固醇的降低具有临床显著差异。重要的是，对于那些可以采取并坚持习惯性Portfolio膳食模式的个体，LDL胆固醇的降低是非常惊人的，可能相当于初始剂量他汀类药的两倍。



Delta研究和Dash试验

饮食对脂蛋白和血栓形成活性的影响（Dietary Effects on Lipoproteins and Thrombogenic Activity，DELTA）研究是一项多中心随机交叉设计试验，用以评价减少膳食饱和脂肪对血脂和脂蛋白的影响，试验对象为103名22～67岁的健康成人[20]。该试验比较了三种膳食——平均美国膳食（average American diet，AAD）、第1步膳食（28.6%的热量来自脂肪，9.0%的热量来自SFA）和低SFA膳食（Low-Sat）（25.3%的热量来自脂肪，6.1%的热量来自SFA），观察8周。而膳食胆固醇不变（275mg/d胆固醇）。相比AAD，第一步膳食组的总胆固醇降低5%，Low-Sat组降低9%。相比AAD，另外，第一步膳食组的LDL胆固醇降低7%，Low-Sat组低11%。第一步膳食组的HDL胆固醇降低7%，Low-Sat组降低11%。血浆甘油三酯水平在AAD和第一步膳食组之间增加大约9%，但是从第一步膳食组到Low-Sat膳食组没有进一步增加。

DASH试验是一项里程碑式的研究，评价了膳食模式对血压以及血脂和脂蛋白的影响[5]。DASH膳食模式含有低饱和脂肪（7%的热量）和胆固醇（141mg/d）、总脂肪减少（27%的热量），以及丰富的水果和蔬菜（每日8～10份）、全麦、低脂乳制品（每日2～3份）和膳食纤维（大约每日30g纤维，其中约9g是水溶性的）。DASH研究是一项随机对照门诊患者喂养试验，在4个中心进行，总共有436名参与者[5]。相比含有大量饱和脂肪、总脂肪和胆固醇以及低水平膳食纤维的平均西方膳食，DASH膳食的总胆固醇、LDL胆固醇和HDL胆固醇分别减少了9.5%、9.1%和9.2%，而甘油三酯水平没有改变[21]。

总的来说，DELTA研究和DASH试验提供了一个针对膳食模式引起LDL胆固醇降低程度的有用的基准，膳食模式与同时期饱和脂肪和胆固醇的膳食指南相一致[1,13]。正如所预料到的那样，饱和脂肪的降低引起了HDL胆固醇的降低，伴随有总胆固醇和LDL胆固醇的降低。在两项研究中，总胆固醇/HDL胆固醇比保持不变。为降低这一比值，有必要通过诸如纳入黏性纤维和植物甾醇/固醇的治疗方法进一步降低LDL胆固醇。DELTA研究报告了甘油三酯的升高和总脂的降低，而DASH膳食对甘油三酯没有影响，这可能是由于DASH膳食中更高的膳食纤维含量。最近的一篇综述[22]讨论的一些低脂肪高纤维膳食研究显示不升高甘油三酯支持这一点。

低脂膳食模式

女性健康倡议饮食调整试验

女性健康倡议饮食调整试验是一项随机对照试验，有48 835名年龄在50～79岁的绝经后女性参与，分配到低脂饮食干预或者对照组[23]。干预的目标是20%的热量来自总脂肪，每日5份蔬菜和水果，每日6份谷物。强化行为调整计划的实施包括1年内18个小组会议，之后每季度的维持会议，由合格的营养师领导。在8.1年随访期的第6年，干预组比对照组的脂肪摄入平均降低了8.2%（干预组的基线=37.8%的热量来自脂肪；6年后=28.8%），包括降低饱和脂肪（2.9%）、单不饱和脂肪（3.3%）和多不饱和脂肪（1.5%）。若蔬菜和水果摄入每日增加1.1份，谷物摄入每日增加0.5份。干预组比对照组的LDL胆固醇、舒张压（diastolic blood pressure，DBP）和Ⅶc因子分别显著降低了3.6mg/dl、0.31mmHg和4.3%。治疗组女性在干预的第1年间体重还减少了2.2kg，并且在随访的7.5年后仍保持了略低于对照组的体重（–0.4kg）[24]。

地中海膳食模式

Predimed 研究

地中海饮食预防（The Prevencion con Dieta Mediterranea，Predimed）研究是一项大型（n=9000名高危参与者）平行分组多中心随机对照4年临床试验，在西班牙进行，评价地中海饮食对CVD一级预防的影响（www.predimed.org）。该研究正在进行中，完成日期是2010年。研究3种膳食："低脂"（脂肪调整，即低饱和脂肪和胆固醇）饮食（符合美国心脏病协会指南），以及两种地中海饮食，其中一种是提供纯橄榄油（15L=每周1L持续15周），另一种是提供成袋的核桃、榛子和杏仁（1350g核桃=每日15g；675g榛子=每日7.5g；675g杏仁=每日7.5g；分配到90天膳食中），连同有关其作用的说明。

除此，对772名年龄在55～80岁的无症状的受试者组成的亚组随访了3个月[11]。各治疗组间LDL胆固醇无显著差异。相比低脂饮食，含有坚果的地中海饮食使总胆固醇降低了6.2mg/dl。相比低脂饮食，两种地中海饮食都增加了HDL胆固醇，其中橄榄油和坚果饮食分别是2.9mg/dl与1.6mg/dl。坚果饮食者的甘油三酯（–13mg/dl）低于低脂饮食者。两种地中海饮



食的总胆固醇与HDL胆固醇比降低。另外，地中海饮食降低了血糖水平，平均为6.2mg/dl。此外，收缩压下降了大约6.5mmHg，舒张压下降了2.1mmHg。

Medi-RIVAGE研究

地中海饮食、心血管风险和基因多态性（Mediterranean Diet，Cardiovascular Risks and Gene Polymorphisms，Medi-RIVAGE）研究是另一项介入试验，在法国进行，比较地中海饮食和低脂（审慎的，即低饱和脂肪和胆固醇）饮食[10]。地中海饮食的目标是总脂肪占35%～38%的热量，其中以单不饱和脂肪（总脂肪的50%）和多不饱和脂肪（总脂肪的25%）为主。低脂饮食的目标是总脂肪占30%的热量，由三种脂肪酸等量构成。受试者由医生或营养师为其提供营养建议，并获得一份描述所要遵循的饮食小册子。经过3个月的饮食干预，两组都减少了类似的总脂肪、饱和脂肪和胆固醇，之后各组饮食间唯一不同的结果是单不饱和脂肪的摄入（地中海和低脂饮食组分别是15.6%与13.4%）。地中海饮食组的LDL胆固醇降低了11.4%，低脂饮食组降低了5%。当两个饮食组平均后，血浆甘油三酯、血糖和胰岛素均较基线降低，但是没有饮食的影响。这并不奇怪，因为在最初的干预之后两种饮食的构成相似，强调了进行一种达到营养目标的膳食模式的挑战。

里昂饮食心脏病研究

里昂饮食心脏病研究是一项针对自由生活方式的受试者进行的随机对照试验，以检测地中海饮食对于首次心肌梗死后再发心血管事件的综合标准的影响[9]。并为试验对象提供一份测试用人造黄油，在结构上类似橄榄油，但是含有较高的亚麻酸（每千卡16.4%对8.6%）和α-亚麻酸（每千卡4.8%对0.6%）。

对照组受试者的饮食有大约34%的热量来自脂肪，12%来自饱和脂肪，11%来自单不饱和脂肪，6%来自多不饱和脂肪，以及每日312mg胆固醇。地中海饮食组受试者平均有30%的热量来自脂肪，8%来自饱和脂肪，13%来自单不饱和脂肪，5%来自多不饱和脂肪，以及每日203mg胆固醇。这些受试者食用更多的α-亚麻酸（每千卡0.84%对0.29%）和膳食纤维。

经过46个月，204名对照组受试者和219名试验组受试者进入最终调查。尽管血脂和脂蛋白（以及收缩压和舒张压、体重指数和吸烟情况）相似，但进行地中海饮食的受试者再发心脏病的危险降低至50%～70%，并通过对预后标准的不同组合计算得出。

里昂膳食心脏病研究的结果说明了在降低血胆固醇饮食的基础上强调水果、蔬菜、面包、谷类、鱼、以及α-亚麻酸的膳食组合的潜在重要性。里昂膳食心脏病研究的临床结果涉及血脂和脂蛋白以外的其他危险因素，是之前已经干预的主要目标。

极低脂肪或高不饱和脂肪酸膳食模式

生活方式饮食心脏计划

生活方式饮食心脏计划是一个以植物为主组成的天然食品饮食，富含水果、蔬菜、谷物、豆类、脱脂乳制品（每日1杯）和蛋白[15,16]。这种饮食中只有10%的热量来自总脂肪，75%的热量来自复合碳水化合物。该计划促进其他强化的生活方式改变，例如有氧运动、压力管理、戒烟和小组心理支持（每周两次会议）[15]。在48名中到重度CHD患者的小型研究中，相比常规护理组，显示试验组20（28中）名受试者的LDL胆固醇1年后下降37%，5年后下降20%[16]。对于对照组的受试者，LDL胆固醇1年时下降1.2%，5年后下降19.3%。在干预组，5年后直径狭窄率比基线平均下降了3.1个百分点，而对照组增加了11.8个百分点。此外，干预组心脏病事件减少（25比45）。动脉粥样硬化消退与坚持生活方式饮食心脏计划相关。大约有1/3的受试者完全坚持遵从，1/3中等坚持，1/3有一点坚持，表明坚持这一计划对一些人具有挑战性。最近的一项研究[17]报告了生活方式饮食心脏计划的个人LDL胆固醇降低的反应较低。在这项短期（3个月）干预研究中，869名不吸烟的CHD患者登记参加以健康保险为基础的多地区心脏病生活方式干预计划。患者参加为期3个月每周两次的现场计划，总共104个小时。3个月之后，女性（275人）的LDL胆固醇下降14%，男性（554人）下降17%，其反应低于之前生活方式饮食心脏计划的报告。虽然作者报告有74%的受试者在3个月后仍坚持推荐膳食脂肪，这个计划具有挑战性，确定这种水平的坚持是否可以长期维持是很重要的。

高多不饱和脂肪酸饮食

4项随机临床试验检测了高多不饱和脂肪酸（Polyunsaturated Fatty Acid，PUFA）饮食对降低胆固醇和CVD事件的影响[25-28]。这类饮食提供的热量15%～21%来自PUFA，总脂肪所占热量介于34%～46%。在全部4项研究中，总胆固醇在4～8年



期间降低13%～15%。其中，在3项研究中CVD事件显著降低（25%～43%）[25,26,28]。

管理动脉粥样硬化血脂异常的膳食模式

治疗性生活方式改变膳食

动脉粥样硬化血脂异常的主要特点是甘油三酯升高和HDL胆固醇水平降低。这些患者通常合并代谢综合征，并符合下面5项临床标准中的3项：（1）腹型肥胖（男性腰围＞40英寸，女性＞35英寸），（2）甘油三酯≥150mg/dl，（3）HDL胆固醇男性＜40mg/dl，女性＜50mg/dl，（4）血压≥130/85mmHg，（5）空腹血糖≥100mg/dl。如NCEP ATP III所述[13]，动脉粥样硬化血脂异常和代谢综合征的治疗策略包括侧重于减重的TLC饮食（如果需要）。推荐的减肥指南可以在美国心脏、肺和血液研究所的肥胖教育倡议的成人超重和肥胖的诊断、评价和治疗临床指南中获得[29,30]。《2005年美国糖尿病指南》建议可通过减少热量摄入而缓慢平稳地减重。同时保证充足的营养摄入和增加体力活动（http：//www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/html/chapter3.htm）。另外，建议增加体力活动以减重。每天需要达到60分钟的中到大量体力活动以防止体重增加；然而，对于之前超重的患者，建议每天60～90分钟的中等量体力活动以维持体重（http：//www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/html/chapter3.htm）。

治疗动脉粥样硬化血脂异常，建议总脂肪摄入达上限（即35%的热量），膳食碳水化合物达下限（50%的热量）。实现这一建议的方法是，以不饱和脂肪取代SFA和碳水化合物的热量；通常使用单不饱和脂肪。以单不饱和脂肪酸（monounsaturated fatty acids，MUFA）取代膳食碳水化合物将会降低甘油三酯并增加HDL胆固醇[32]。一项综合了60项试验的Meta分析显示，以MUFA取代碳水化合物使LDL胆固醇和总胆固醇/HDL胆固醇比显著降低，同时增加HDL胆固醇[33]。因此，不推荐极高的碳水化合物饮食用于低HDL胆固醇和高甘油三酯。

OmniHeart研究

OmniHeart研究是一项大型（164名高血压前期或高血压1级患者）交叉对照喂养研究，比较了三种高碳水化合物（热量的58%）、蛋白质（热量的25%，其中50%来源于植物蛋白）或不饱和脂肪（热量的31%，主要是单不饱和脂肪）的降胆固醇饮食对血脂、脂蛋白和血压的影响[7]。结果显示，与高碳水化合物饮食相比，高不饱和脂肪饮食使甘油三酯降低9.6mg/dl，HDL胆固醇增加1.1mg/dl，而LDL胆固醇降低程度相似（13.1mg/dl对11.6mg/dl）。如与高碳水化合物饮食相比，高蛋白饮食使甘油三酯降低15.7mg/dl，HDL胆固醇降低1.3mg/dl；LDL胆固醇降低程度相似。有趣的是，在所有饮食中，高蛋白饮食降低甘油三酯作用最大（–16.4mg/dl，高不饱和脂肪组–9.3mg/dl，高碳水化合物组0.1mg/dl）。三种饮食降低LDL胆固醇作用相当（高碳水化合物、高蛋白、高不饱和脂肪组分别是11.6mg/dl、14.2mg/dl和13.1mg/dl）。

与基线相比，所有饮食都降低收缩压和舒张压（高碳水化合物、蛋白质、不饱和脂肪组的收缩压分别=–8.2mmHg、–9.5mmHg、–9.3mmHg；高碳水化合物、蛋白质、不饱和脂肪组的舒张压分别=–4.1mmHg、–5.2mmHg、–4.8mmHg）。相比高碳水化合物饮食，高蛋白饮食的高血压前期患者收缩压（–0.9mmHg）和舒张压（–0.9mmHg）显著降低。同样，对于高血压患者，相比高碳水化合物饮食，高蛋白饮食的高血压患者收缩压（–3.5mmHg）和舒张压（–2.4mmHg）显著降低。此外，相比高碳水化合物饮食，高不饱和脂肪饮食的高血压患者收缩压（–2.9mmHg）和舒张压（–1.9mmHg）显著降低。

OmniHeart研究的重要性在于它清楚地表明，膳食蛋白（主要是植物来源的）和不饱和脂肪而非膳食碳水化合物是常量营养元素首选的替代品，可用于降低饮食中的饱和脂肪。但还需要进一步研究以确定各组患者最大程度降低CVD危险因素的降胆固醇饮食中蛋白质和不饱和脂肪的最佳比例。

饮食对脂蛋白和血栓形成活性影响的研究

DELTA研究计划2的目的是确定对于非糖尿病患者合并以下一项以上者：低HDL胆固醇、高甘油三酯或高胰岛素水平，以膳食单不饱和脂肪代替饱和脂肪，而非碳水化合物，是否可以降低总体危险[34]。有52名男性和33名女性被随机分配到一项7周的随机交叉设计膳食研究中，比较AAD（36%的能量来自脂肪）和另外两种饮食的影响，其中7%的来自饱和脂肪的能量，以碳水化合物或单不饱和脂肪代替。

与AAD相比，碳水化合物饮食和单不饱和脂肪饮食的LDL胆固醇均降低（–7%和–6.3%），而相

比碳水化合物饮食（–7.2%），单不饱和脂肪饮食期间HDL胆固醇的降低（–4.3%）较少。与AAD相比，单不饱和脂肪饮食的血浆甘油三酯有降低趋势（–4.9%；$p<.03$）；无论与AAD（+6.5%）或单不饱和脂肪饮食（+11.4%）相比，碳水化合物饮食的甘油三酯水平均显著升高（每个$p<.01$）。DELTA研究证明了在血脂异常人群中，单不饱和脂肪而非碳水化合物是饱和脂肪最好的替代品，从而更大程度降低血脂危险因素。

管理高血压的膳食模式

健康生活方式被推荐用于预防和治疗高血压[35]。表19-3列出了不同生活方式对血压的影响。即使减重10磅（4.5kg）也降低血压和（或）预防高血压。DASH饮食计划限制食盐摄入（每日<2.3g，目标是每日1.5g）[1]也将显著降低血压。此外，建议规律的有氧运动如每周大部分时间每日快走至少30分钟以控制血压。酒精应该限制，对于饮酒者建议减量。

控制高血压的饮食和方法——钠盐研究

DASH试验[5]和DASH-钠盐试验[6]是开创性的研究，设计用于检测改变膳食模式包括限制钠盐对于舒张压80～95mmHg且收缩压低于160mmHg个体的收缩压的影响。

在DASH试验中，3种饮食喂养8周：一种对照饮食、一种水果蔬菜饮食或者一种组合饮食[5]。水果蔬菜饮食每日提供大约10份水果和蔬菜，常量营养元素的含量与对照饮食相似。组合饮食中富含水果和蔬菜（大约9份）、低脂乳制品、全麦、鱼、家禽和坚果，而脂肪、红肉和甜食含量低。组合饮食中减少了饱和脂肪、总脂肪和胆固醇，而蛋白质、钙、钾、镁略高。三种饮食每日可补充3000mg钠盐，在试验过程中始终维持体重。

与对照饮食相比，两种干预饮食都降低血压。与对照饮食相比，DASH饮食显著降低收缩压5.5mmHg，舒张压3mmHg[5]。相比对照饮食，水果蔬菜饮食也显著降低血压2.8/1.1mmHg，尽管程度较小。但对于高血压1级的患者（140/90～159/95mmHg，总样本的29%），组合饮食使收缩压降低11.6mmHg，舒张压降低5.3mmHg[36]。正常血压人群的血压也显著降低，但是程度较小（3.5/2.2mmHg）。而非洲裔美国高血压患者对组合饮食的反应最强，相比对照饮食，血压下降13.2/6.1mmHg[36]。

DASH-钠盐试验用于评价组合饮食中减少钠盐的影响[6]。钠盐摄入有三个水平：高水平每日3300mg，与美国平均摄入量类似；中间水平每日2400mg，是目前推荐的上限；以及低水平每日1500mg。

减少钠盐摄入使血压降低（从高钠到低钠，组合饮食降低3.0/1.6mmHg，对照饮食降低6.7/3.5mmHg）[6]。与组合饮食相比，对照饮食组钠盐相关的血压降低更多。组合饮食低盐组受试者的血压降低幅度最大（图19-1）。各小组的降压作用均有显著性，但是那些年龄超过45岁的女性非洲裔美国高血压患者对组合干预的获益最大[37,38]。DASH-钠盐试验证明了不同钠盐摄入水平DASH膳食模式的降压益处，DASH饮食联合限制钠盐取得了最大程度的降压作用。

PREMIER研究

DASH是对照喂养研究，因此进行了PREMIER研究，以检测随访6个月或18个月之后自由生活环境下DASH膳食模式的实现[18,19]。不提供食物，评价3组高于理想血压患者的血压反应：（1）只提供建议

表 19-3 美国联合委员会第7次报告——预防和管理高血压的生活方式改变

改变	建议	收缩压降低范围
减重	维持正常体重（BMI 18.5～24.9 kg/m²）	5～20 mm Hg/10 kg
采取DASH饮食计划	吃富含水果、蔬菜和低脂乳制品的饮食，饱和脂肪和总脂肪含量低。	8～14 mm Hg
限制食盐	减少钠盐摄入不超过100 m Eq/L（2.4 g钠或6 g氯化钠）	2～8 mm Hg
体力活动	进行规律的有氧运动如快走（至少每天30分钟，大部分时间）	4～9 mm Hg
适量饮酒	限制饮酒，大多数男性每天不超过2杯（例如24盎司啤酒、10盎司葡萄酒、3盎司80度威士忌），女性和轻体重男性每天不超过1杯	2～4 mm Hg

From Ref. 35, with permission.

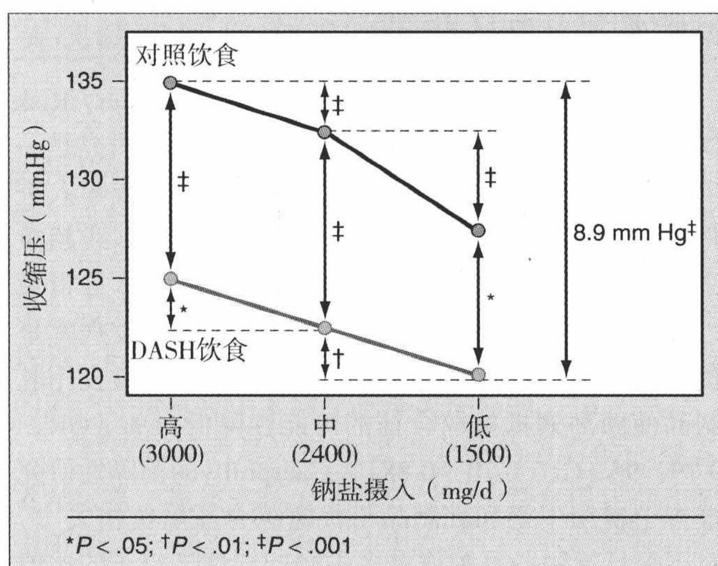


图19-1 控制高血压的膳食方法（DASH）-钠盐研究中的收缩压降低。受试者随机进入对照饮食组或DASH饮食组；在每组中，每名受试者轮流接受3个水平的钠盐摄入（每天3000mg、2400mg和1500mg）。*Adapted from Ref. 6, with permission.*

组——仅为参与者提供一次饮食咨询及相关宣传材料，（2）确立建议组——参与者参加18次行为咨询会议，（3）确立建议加DASH饮食指导组。咨询内容涉及减重（必要时），中等强度的体力活动、饮食中钠盐和酒精的指导。受试者包括800名收缩压120～159mmHg且舒张压80～95mmHg的男女。6个月之后，两个接受确立建议的分组，无论有无DASH饮食，减重明显（5～6kg）。DASH饮食的作用不如既往的研究，与确立建议组无显著差异。然而，确立建议加DASH组的血压控制最佳；77%的高血压1级患者在研究结束时血压低于140/90mmHg。

在PREMIER研究的19个月随访过程中[19]，与只提供建议组相比，确立建议组的高血压比值比是0.83（95%可信区间（CI），0.67～1.04），确立建议加DASH组是0.77（95%CI，0.62～0.97）。第18个月时，每个治疗组患者的平均收缩压和舒张压都较基线降低。确立建议组和确立建议加DASH组的降低幅度大于只提供建议组（收缩压分别降低0.9和1.9mmHg）；但是各治疗组的差异无显著意义。因此，人们可以进行有益健康的行为改变从而降低高血压，但是PREMIER研究18个月随访指出对长期习惯进行多种行为改变的挑战。

基于食物的有益心脏健康的饮食建议

为降低CVD危险性进行的健康膳食模式做出了基于食物的饮食建议[1]。2006年美国心脏病协会饮食和生活方式建议发表了TLC饮食和DASH饮食的食物建议[1]。这些总结列在表19-4中。在此，讨论这些基于食物建议的科学依据。

水果和蔬菜

护士的健康研究和医疗专业人员随访研究报告指出，与水果和蔬菜摄入最少（每日＜3份）的1/5人群相比，摄入最多（每日≥8份）的1/5人群的CHD相对危险是0.80（95% CI，0.69～0.93）[39]。绿叶蔬菜和富含维生素C的水果和蔬菜是心脏健康最强大的保护者。此外，女性健康研究指出了CVD危险和水果蔬菜摄入呈负相关[40]。经过多因素校正之后，水果蔬菜摄入最高和最低1/5相比，CVD的相对危险是0.45（95% CI，0.22～0.91）。两组相比心肌梗死的危险

表 19-4 符合2006年美国心脏病协会膳食生活方式建议的两个日常膳食模式举例

膳食模式	DASH	TLC	份量
谷物	每天6～8份	每天7份	1片面包、1盎司干谷、1/2碗米饭、面食
蔬菜	每天4～5份	每天5份	1杯生的叶类蔬菜、1/2杯生切或熟的蔬菜、1/2杯蔬菜汁
水果	每天4～5份	每天4份	1个中等大的水果、1/4杯干果、1/2杯新鲜、冷冻罐装水果、1/2杯水果汁
脱脂或低脂乳制品	每天2～3份	每天2～3份	1杯奶、1杯酸奶、1/5盎司奶酪
瘦肉、家禽、鱼	＜每天6盎司	≤每天5盎司	1盎司熟食
坚果、种子、豆类	每天4～5份	计算在蔬菜的份量中	1/3；2汤匙花生酱或种子、1/2杯干豆或豌豆
脂肪和油	每天2～3份	数量取决于每日热量水平	1茶匙软质人造黄油、1汤匙蛋黄酱、1茶匙蔬菜油、2汤匙沙拉汁
甜食和添加糖	≤每周5份	无建议	1汤匙糖、果冻、果酱；1/2杯雪糕；1杯柠檬饮料

Adapted from Ref. 1, with permisssion.



也较低。医生健康研究也发现了类似的结果，该研究对22 000名医生随访超过12年[41]。每日食用至少2份蔬菜比每日食用不足1份的男性的CHD危险降低22%［相对危险（RR），0.77；95% CI，0.60～0.98］。除此，每日另外每增加1份蔬菜，CHD危险降低17%（RR，0.83；95% CI，0.71～0.98）。对使用美国健康和营养调查（National Health and Nutrition Examination Survey，NHANES）流行病学随访研究，Bazzano及其同事[42]报告每日食用3次或3次以上水果和蔬菜与每日不足1次相比，CVD和缺血性心脏病的死亡率分别降低27%和24%。卒中的死亡率和发生率分别降低42%和27%。

全麦

全麦包括小麦、糙米、玉米、燕麦、黑麦、大麦、黑小麦、高粱、小麦片、麦片粥、蒸粗麦粉和小米。除了富含纤维外，全麦还含有矿物质、维生素、酚类、植物雌性激素、α-亚麻酸和抗性淀粉。在最近的一篇对7项关于全麦摄入和CVD预后的前瞻性队列研究进行的Meta分析中，更多的全麦摄入（每日2.5份对每日0.2份）与CVD事件危险降低21%相关［比值比（OR），0.79，95%CI，0.73～0.85］[43]。其他CVD预后（心脏病、卒中、CVD死亡）也报告有类似的相关。在1178人参与的胰岛素抵的抗动脉粥样硬化研究中，全麦摄入与常见的颈动脉内膜中层厚度（β±SE，-0.043±0.013；P=.005）和内膜中层进展（β±SE，-0.019±0.011；P=.09）呈负相关[44]。

鱼

很多流行病学和对照干预研究报告了食用ω-3脂肪酸对于多个CVD终点的益处，无论来源于海洋或植物，包括所有CVD，定义为所有CHD、致命和非致命心肌梗死及卒中；心源性猝死；以及全因死亡（参见参考文献45）。总体来说，食用适量的ω-3脂肪酸对CVD有益，这可通过平均每日摄入25～75g（1～2盎司）或者每周一次或几次甚至每月一次摄入同等量的鱼来提供。一般来讲，进食鱼量增加与危险降低呈剂量依赖性。还有一篇对13项队列研究进行的Meta分析发现，增加进食鱼量可以渐进性降低CHD死亡率[45]。若每周食用5次鱼使CHD死亡率降低38%。有证据表明，α-亚麻酸也具有心脏保护作用，但证据有限。

减脂/脱脂乳制品

青年人冠状动脉危险进展（Coronary Artery Risk Development in Young Adults，CARDIA）研究是一项对年龄在18～30岁的3157名黑人和白人成年人进行的以人群为基础的前瞻性研究，报告了基线超重个体（体重指数≥25kg/m^2）而非瘦人（体重指数＜25kg/m^2）与胰岛素抵抗综合征10年累计发病率呈负相关[46]。无论黑人或白人，无论男女，每日食用乳制品使胰岛素抵抗综合征的可能性降低21%（OR，0.79；95%CI，0.70～0.88）。Caerphilly的前瞻性研究报告了食用牛奶和乳制品与代谢综合征呈负相关[47]。对于每日饮用一品脱或更多牛奶的男性，校正的比值比是0.38（95%CI，0.18～0.78），对于食用奶制品，校正的比值比是0.44（95%CI，0.21～0.91）。

其他食物——坚果、种子和豆类

最近一篇综述总结了食用坚果和CHD危险及危险因素的流行病学和临床研究[48]。有一篇对4项美国流行病学研究进行的Meta分析显示，摄入坚果最多组（每周大约5份）的CHD发生率降低大约35%。临床试验评价了各种坚果和花生对血脂、脂蛋白和多种CHD危险因素的影响，包括氧化、炎症和血管反应性。这些研究还证实了对于CHD危险因素的益处。一份对迄今为止研究的总结显示，相比西方低脂饮食，果仁使LDL胆固醇降低3%～19%。若在改变饮食中脂肪酸含量的降胆固醇方程式的基础上，坚果和花生降低LDL胆固醇的作用超出想象，似乎是由于其他生物活性成分的作用。

酒精

虽然缺乏临床试验数据，但适量摄入酒精饮料（女性平均每天0.5～1，男性平均每天1～2）可降低不同人群的CHD危险[49]。

这一有关酒精摄入有益的观察数据基于对如上述那些适量饮酒和那些绝对戒酒者与那些大量饮酒人群的比较结果。有趣的是，在一项男性大型观察研究中，对于那些体重指数、体力活动、吸烟和饮食基础上已达到低危的人群，适量的酒精摄入使心肌梗死危险降低[50]。遗传（与乙醇脱氢酶基因多态性的关系）和代谢（增加HDL胆固醇）机制支持酒精和CHD预防的因果关系，但缺乏有力的证据证实1种饮料优于其他[51]。

实现健康膳食模式的策略

为患者提供符合实际且随时可用的能够适应他们快节奏生活方式的营养学指南是处理危险因素的关键。虽然大多数患者尤其是那些有多种危险因素的患者，可能受益于转诊至一个经过注册的CVD营养专家，心脏病专家在促进生活方式改变方面具有独特的作用。除了主观能动性外，不断强化、教育以及适当的随访评价危险因素情况是至关重要的。

本节的目的是为医生提供介绍给患者的一线营养学策略。虽然本章前面部分讨论的膳食模式存在细微差别，但在各种饮食方法中存在一个营养原则。能引起最大CVD危险降低的基础饮食包括DASH、地中海、Portfolio和OmniHeart饮食计划，所有这些都提供类似的指导。以下列出6个步骤，配有表格和指导建议，突出显示患者为达到理想CVD危险因素状态必须实行的重要饮食策略。

第1步：以有益于心脏的膳食方式代替脂肪

在美国，饱和脂肪的摄入仍然高于指南的建议。对于发生CVD危险增加、存在冠状动脉疾病或LDL胆固醇升高的患者，饱和脂肪应限制在每日总热量的7%以下。因为在现实生活中难以确定饱和脂肪的百分比，表19-5说明了不同热量水平饱和脂肪的推荐克数，图19-2显示了饮食中饱和脂肪酸的主要来源。

患者应该熟知高饱和脂肪的食物，并且应受到鼓励减少总体摄入。减少饱和脂肪可通过两种方法达到：（1）减少一份的膳食体积，选择食物瘦的部分（例如肉类和乳制品），或戒掉富含饱和脂肪的食物。（2）以不饱和脂肪代替饱和脂肪的热量（例如以不含反式脂肪的桶装人造黄油代替黄油）。不饱和脂肪是那些可能因减重收益的热量过剩患者的理想选择。但是去除食物中全部饱和脂肪可能会事与愿违，因为这些热量通常以精制的碳水化合物饮食代替。以碳水化合物代替脂肪可使总胆固醇和LDL胆固醇小幅度降低。但是碳水化合物并非明智的选择，它们还可降低HDL胆固醇并且升高血浆甘油三酯。理想的情况应该是以不饱和脂肪代替饱和脂肪，同时保持总热量（由此得出一份的体积）在控制之中。表19-6说明了供选择的高饱和脂肪食物。表19-7举例提供了单不饱和与多不饱和脂肪食物的来源和适当的替代品。

还应该鼓励患者阅读食物标签并选择低饱和脂肪的食物。食品药品监督管理局（FDA）关于饱和脂肪规定了以下营养成分说明[52]：

- “低饱和脂肪”表示每份食物提供的饱和脂肪不超过1g。对于主菜，每100g食物所含的饱和脂肪不超过1g。
- “无饱和脂肪”表示每份食物提供的饱和脂肪低于0.5g，反式脂肪低于0.5g。

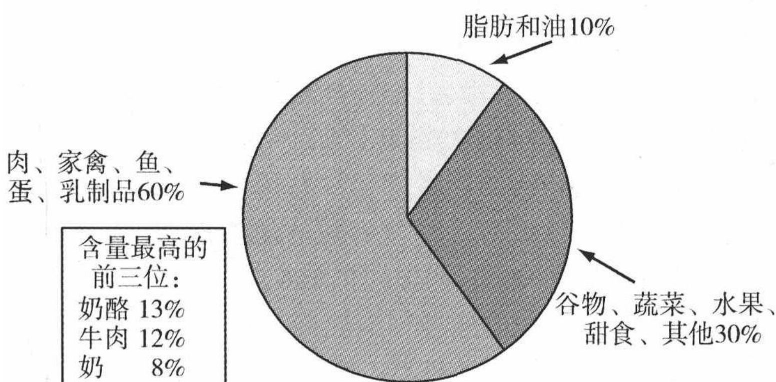


图19-2 饱和脂肪酸的主要来源

表 19-5 不同热量在7%热量水平的饱和脂肪限额（四舍五入到1/100）

热量水平	饱和脂肪（g）
2600	20.0
2400	18.5
2200	17.0
2000	15.5
1800	14.0
1600	12.5
1400	11.0
1200	9.0

表 19-6 饱和脂肪的主要食物来源
高脂肉类如碎牛肉、排骨、热狗、香肠、腊肠和其他加工肉类
带皮的家禽或猎物（鸡、火鸡、鸭）
高脂乳制品如全脂或2%奶、全脂酸奶、冰激凌、白软干酪、奶酪、奶油和伴侣
黄油、猪油
肉汁制成的调味汁和调味肉汁
背部肥肉和咸猪肉
棕榈油和棕榈仁油
椰子和椰子油



表 19-7	富含单不饱和脂肪和多不饱和脂肪的食物来源
单不饱和脂肪	多不饱和脂肪
橄榄油和橄榄	玉米油、棉花籽油、红花油、大豆油和葵花籽油
菜籽油	核桃
花生、花生酱、花生油	南瓜籽油、葵花籽油
坚果及其黄油，如杏仁、腰果和核桃	沙拉酱和蛋黄酱
鳄梨	软质（桶装）人造黄油

- “减/少饱和脂肪”表示食物所含饱和脂肪至少低于适当推荐食物的25%。

应鼓励患者寻找带有这些说明的食物。如果没有提供营养素含量说明，最简单的原则是选择每100cal不超过1g饱和脂肪的食物。

已经为患者提供了饱和脂肪的食物来源和适当的替代品（举例见表19-8），下一个重点应关注减少反式脂肪酸的摄入。虽然减少或消除商品中的反式脂肪取得了长足进展，但反式脂肪摄入仍然是一个问题。反式脂肪，主要来源于部分氢化油，存在于多种食物中。表19-9和图19-3做了举例说明。

患者能防止反式脂肪摄入的最佳方法是仔细阅读食品标签，首先是配料表。氢化或部分氢化等词语，如果与脂肪相关（例如红花、向日葵、玉米油），表示该食品含有反式脂肪。根据FDA 2006年1月颁布的规定，食品标签必须列出反式脂肪，制造商从多种商品中减少和（或）清除了反式脂肪。因此可以在之前许多富含反式脂肪的食品上见到“0g反式脂肪”的声明。患者应知道无反式脂肪类似于无饱和脂肪，允许每份食物含有不超过0.5g的反式脂肪。一旦超过一份食物的量，食物就不再是无反式脂肪。此外，随着无反式脂肪食品的增加，富含饱和脂肪的食品也增加。这是因为部分氢化油通常以棕榈油、棕榈仁或椰子油代替，这些是饱和脂肪的来源。患者应意识到这一点，并且在阅读食品标签时保持警觉，寻找无反式脂肪且低饱和脂肪的食物。有一种方法是选择配料中使用液态植物油的食物如玉米、红花、向日葵、大豆或油菜籽。

第2步：增加ω-3脂肪酸的摄入

越来越多的证据显示，必需的长链多不饱和脂肪二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid，EPA）和二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA）（都来源于海洋资源）以及较低程度的α-亚麻酸（来源于植物）对CVD及其相关危险因素具有保护作用。因此，应鼓励患者增加摄入。美国心脏病协会在其最新的科学声明中对ω-3脂肪酸建议如下[53]：

- 没有诊断冠心病的患者应至少每周两次摄入各种油性鱼类，包括富含α-亚麻酸的油和食物。这相当于每天大约500mg的EPA和DHA。
- 已经诊断冠心病的患者每天应摄入1000mgEPA和DHA，最好来自油性鱼类。可以考虑鱼油补充。
- 高甘油三酯患者应在医生指导下每天摄入2～4g

表 19-8	饱和脂肪替代物
代替……	尝试……
黄油炒	橄榄油炒
面包蘸黄油	用无反式脂肪的桶装人造黄油或花生酱
在砂锅上熔化全脂奶酪	在砂锅上熔化低脂或脱脂奶酪
向咖啡中注入伴侣	在咖啡中使用脱脂奶精
饮用全脂奶或2%奶	饮用1%奶或脱脂奶
百吉圈蘸奶酪	百吉圈蘸低脂或脱脂奶酪
享用全脂冰奶油制作的圣代	尝试低脂酸奶或减脂冰奶
在烤土豆上面放2%～4%的乳脂干酪	在烤土豆上面放1%或脱脂干酪
用阿尔弗雷德意大利宽面条	点大蒜番茄酱意大利面
烤排骨	烤里脊
用碎牛肉做汉堡	用碎牛里脊肉做汉堡
带皮烤鸡	去皮烤鸡
2个蛋的煎蛋卷	用4个蛋清和（或）1/2杯蛋代替煎蛋
在沙拉上面撒油炸面包丁	在沙拉上面撒干烤的坚果

表 19-9 反式脂肪的食物来源
快餐，包括炸鸡、炸薯条、家庭炸薯条、饼干和馅饼
起酥油
人造黄油棒
一些桶装人造黄油（尽管大多数已经减少或清除了反式脂肪）
炸玉米片、玉米片、薯片
曲奇饼干、薄脆饼干、全麦饼干、燕麦条
许多商业和地方面包房烘烤食品和甜品
咖啡奶精粉
面包、玉米饼
一些奶酪酱、沙拉酱、浇头、调味汁、肉汁
糖果棒、能量棒

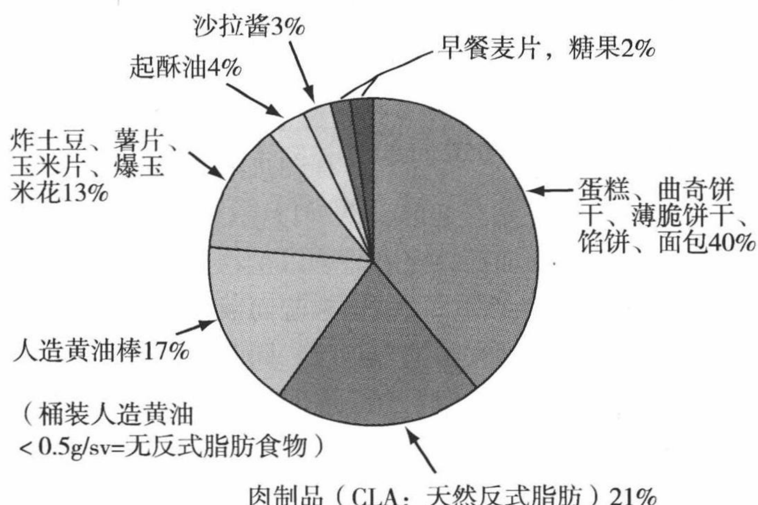


图19-3 反式脂肪酸的主要来源。CLA．共轭亚麻酸。

EPA和DHA，以鱼油胶囊提供。这一水平的补充可能影响血液凝固，因此医生应重新考虑抗凝药物的使用。

冷水鱼类如鲭鱼、金枪鱼、鲑鱼、沙丁鱼和鲱鱼是EPA和DHA的最佳来源（表19-10）。

虽然由α-亚麻酸到EPA和DHA的转化率很低，可根据医学研究所关于热量和常量营养元素的膳食参考摄入，来自富含α-亚麻酸的食物应占到高达1.2%的热量（2000cal的饮食大约每天2.7g）[54]。富含α-亚麻酸的植物及其油不仅是多不饱和脂肪酸很好的来源，还含有其他心脏保护性营养元素（例如亚麻籽是纤维的很好来源），应予以鼓励。表19-11列出了一些食物的α-亚麻酸含量。

近年来市场上的ω-3强化食品大幅增加。ω-3脂肪酸强化食品列表中可以包括蛋、奶、豆奶、人造黄油、华夫饼干、谷类、面包、面条、果汁、花生酱和巧克力等食物。在大多数情况下，这些食物中所含的ω-3脂肪酸是α-亚麻酸，虽然越来越多的食物确实含有海洋来源的ω-3脂肪酸。患者应注意这些食物，并且权衡对健康的益处与卡路里量以及食物中的饱和脂肪和反式脂肪含量。

第3步：关注全麦和膳食纤维

膳食纤维在心血管危险因素的处理中起着关键的作用。NCEP ATP Ⅲ指南建议每日最低摄入20g膳食纤维，其中至少有10～25g来自水溶性纤维食物。LDL胆固醇升高的患者应增加富含水溶性纤维的食物（表19-12）。

为了促进全麦的增加，重点应放在以全麦食品取代其精致版本，例如以100%全麦面包取代白面包。以下指南可以帮助患者确定哪些食物是全麦的：

- 寻找将100%全麦（例如玉米、小麦、燕麦、大麦）列为第一要素的食物。食品标签上词语如营养强化的、漂白的或精制的都暗示食物并非全麦。
- 寻找含有称为全麦印章的自愿食品标签的食品，在包装食品中发现有越来越多的特殊包装符号。全麦印章确保了食物含有100%的全麦。更多有关印章的信息，访问http：//www.wholegrainscouncil.org。
- 应确保食物所含的膳食纤维至少达到以下水平：
  - 面包、饼干、米饭、面条：每份2～3g
  - 即食麦片：每份5g

表 19-10　精选海产品的ω-3脂肪酸含量

食物	份量	ω-3总量（g）
鳀鱼，罐装	3盎司干的	1.75
大西洋鲱鱼	3盎司煮好的	1.71
大西洋鲑鱼，野生	3盎司煮好的	1.57
沙丁鱼，罐装	3盎司蘸芥末酱的	1.37
大西洋鲭鱼	3盎司煮好的	1.02
鲑鱼（大马哈鱼），罐装	3盎司干的	1.0
虹鳟鱼	3盎司煮好的	0.8
鲈鱼（混种）	3盎司煮好的	0.65
金枪鱼，罐装白肉	3盎司干的	0.5
鲶鱼	3盎司煮好的	0.3
黄鳍金枪鱼	3盎司煮好的	0.24
比目鱼	3盎司煮好的	0.21
虾	6只	0.15

Nutrient information gathered from ESHA Food Processor for Windows, version 8.6.0, ESHA Research, Salem, Oregon.

表 19-11　食物的α-亚麻酸含量

食物来源	份量	ALA总量（g）
亚麻籽油	2茶匙	4.83
磨碎的亚麻籽	2汤匙	3.71
胡桃，天然的	1盎司	2.57
胡桃油	2茶匙	0.94
菜籽油	2茶匙	0.87
大豆油	2茶匙	0.64

Nutrient information gathered from ESHA Food Processor for Windows, version 8.6.0, ESHA Research, Salem, Oregon.
ALA，α-亚麻酸。



表 19-12 食物的水溶性纤维含量

食物来源	份量	水溶性纤维总量（g）
干李子（李脯）	6个中等大的	3.1
四季豆，罐装的，干的	1/2杯	2.7
梨，新鲜的	1个中等大小	2.4
斑豆，罐装的，干的	1/2杯	2.1
鹰嘴豆，罐装的，干的	1/2杯	2.1
橘子，剥皮的	1个中等大小	2.1
燕麦麸，干的	1/2杯	2.0
西兰花，煮的	1杯	2.0
传统燕麦片，干的	1/2杯	1.9
芽甘蓝，煮的	1杯	1.9
胡萝卜，生的条	1杯	1.5
柚子	1/2个中等大小	1.4
全麦，煮的	1/2杯	1.4
亚麻籽，磨碎的或碾磨过的	2汤匙	1.1
苹果，带皮的	1个中等大小	1.0
茄子，带皮煮的	1杯	1.0

Nutrient information gathered from ESHA Food Processor for Windows, version 8.6.0, ESHA Research, Salem, Oregon.

- 热麦片：每份4g
- 休闲食品（如饼干、全麦饼干、烤片）：每份2g

第4步：打下一个坚实的基础——增加水果、蔬菜和豆类

水果、蔬菜和豆类（豆、扁豆、豌豆）不仅是膳食纤维的最佳来源，还含有丰富的抗氧化植物营养素、维生素和矿物质，对心血管健康非常重要。很少有美国人食用达到很多小组建议的5～9份水果和蔬菜。为了帮助患者增加水果和蔬菜，可参考以下建议：

- 早餐：在麦片粥或酸奶上面增加新鲜的水果，向煎蛋卷中添加炒蔬菜，向沙冰中添加新鲜水果或100%的水果汁。
- 午餐：使三明治中塞满蔬菜，做生菜沙拉或者蔬菜或豆子汤，以新鲜水果结束午餐。
- 零食：以酸奶浸泡新鲜的水果块，以豆沙或低脂酱浸泡蔬菜，选择原汁灌装的水果或饮用100%的水果汁。
- 晚餐：将餐盘的一半填满蔬菜（煮的或生的），在进餐时或餐前提供高汤蔬菜或豆子汤，以新鲜水果结束进餐。

第5步：合理选择蛋白质

流行病学证据、前瞻性队列以及OmniHeart研究都显示出有力的证据，患者需要以植物蛋白代替部分或全部动物源性食物。以植物来源而减少富含动物蛋白的食物可以减少大量饱和脂肪，同时增加心脏保护成分，如膳食纤维、钾、B族维生素、抗氧化物和植物营养素。为了帮助鼓励患者采取更高的植物蛋白摄入，请参考以下建议：

- 鼓励至少每周一次素食。
- 以大豆蛋白（例如豆腐、毛豆、豆豉、豆奶）、灌装的或干豆、扁豆和坚果代替家庭最喜爱的食谱中的动物蛋白，例如：炒豆腐、黑豆煎饼、白豆意大利面、辣椒三色豆、烤豆豉、烤坚果沙拉。
- 削减食物中肉类的份量（3～4盎司），尽可能选择瘦肉部分。只有实际的削减才能取得可观的好处。
- 尝试新的配料和食谱以扩大素食的选择范围。

第6步：增加其他心脏保护成分

如前所述，NCEP ATP Ⅲ指南建议使用可溶性纤维和植物甾醇/固醇作为管理血脂的治疗方法。第3步中列出了增加可溶性纤维的建议。在胆固醇管理中使用植物甾醇或其氢化成分（固醇）已经被广泛研究。NCEP ATP Ⅲ指南建议每日摄取2g及以上的植物甾醇/固醇，一般通过两份甾醇/固醇强化食品。在美国有越来越多的食品增加了植物甾醇/固醇。这些食品包括桶装人造黄油、酸奶口味的饮料、果汁、巧克力、奶酪、燕麦棒和酸奶。患者和医生应注意这些强化食品虽然可以有效降低胆固醇，但应该巧妙地添加到患者的膳食方案中，以避免热量过剩和相应的体重增加。甾醇/固醇补充物在市场上也有售。

这些一线的营养措施可以帮助患者选择健康的食品，从而降低CVD危险。在适当的指导和持续的强化之下，这些膳食改变是达到理想心血管健康的实用且划算的手段。

注册营养师/营养学专家在营养咨询中的作用

个性化的营养通过咨询对于长期坚持健康的膳食模式是非常重要的。唯独注册营养师（registered dietitians，RDs）有资格为患者提供帮助，有效地改

变他们的饮食从而降低CVD危险因素。有限数量的合格研究回顾显示，医学营养疗法（medical nutrition therapy，MNT）是改变饮食摄入和降低总胆固醇、LDL胆固醇和体重的有效方法。

正如一篇评论所回顾的（参考文献55），有关RD为高胆固醇血症患者提出MNT的研究表明，经过2～6次计划随访，患者报告的膳食中总脂肪所占热量从32%～36%减少到25%～28%，饱和脂肪所占热量从11%～12%减少到7%～9%。伴随着总胆固醇降低6%～13%，LDL胆固醇降低7%～14%。甘油三酯下降和HDL胆固醇改变意见不一。MNT包括一次最初计划随访，时间从45～90分钟，以及每6周到每6个月一次的计划随访，从30～60分钟。没有长期坚持和持续血脂作用的数据。因此，由于他们在营养和咨询方面的专业知识，包括行为改变，RDs对于优化实现降低CVD危险所建议的膳食模式是很重要的。

医生在促进健康生活方式改变中的作用

医生的行为可以在促进健康生活方式改变中发挥重要作用。两个简单的问题可以同时使患者和医生了解是否可能实现行为改变：(1)“从1到10分级，告诉我你有多大的可能去改变”和（2)“同样的分级，告诉我你有多大的准备去改变。”这使用了阶段改变模型，使需要更加健康的生活方式的患者可以很好的适应[56]。对于那些没有准备好要改变的患者，只鼓励他们试着不要增加体重可能是一个有效的预防信息。例如，在CARDIA中，无论男女，仅仅不增加体重（即使开始时超重）就是降低代谢综合征发生率的重要方法[57]。

行为专家建议采取多种策略包括设定目标、自我监测刺激控制、认知结构调整、压力管理、预防复发、社会支持和订立合同[58]。研究表明，自我监测和规律的体力活动始终分别与短期和长期更好的体重控制相关[59]。

诱导访问也是一种临床医生可以采用的干预方法。例如，对超重的糖尿病女性患者进行诱导访问以促进减重，6个月（$P = 0.01$）和18个月（$P = 0.04$）时记录到与对照组相比有显著变化。值得注意的是，这种方法对非洲裔美国女性无效[60]。

还有一些可能有用的切实可行的建议，即有一个专门的房间，其中有为肥胖人群提供的大小适合的血压袖带以及合适的椅子和外衣，这一点是重要的[59]。

Foster[59]提出2条简单的指南：

1. 为什么？确保每个患者都知道行为改变的原因。
2. 什么？确定一个目标，并商定具体的计划。
3. 如何？确定成功的促进因素和障碍因素。

一位临床医生在每次随访时应向有代谢危险因素的患者总结这几点，提醒他们“吃得少，吃的明智，以及每日多活动！”这是一个简单且始终如一的信息，患者容易记住，前面有巨大的挑战。最近的一项研究发现，大多数内科住院医师无法胜任促进运动坚持性的行为榜样，并且建议他们信任当前的指南知识和享受个人体力活动的益处，在参与规律的体力活动中实现自我效能[61]。

临床实践资源

来自美国心脏病协会的资源：

Fats 101. 这个网站有关于膳食脂肪常见问题的答案。http：//www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3045789

My Fats Translator. 这个网站提供了含有健康脂肪的计划饮食的“脂肪计算器”。 http：//www.myfatstranslator.com/

Nutrition Facts. 这个网站提供了有关“营养成分”的信息。http：//www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=855

Face the Fats. 这个网站提供了有关膳食脂肪的许多信息。 http：//www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3046074

The Bad Fats Brothers Website. 这个网站介绍了一个有关饱和脂肪和反式脂肪的信息播客。 http：//www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3048007

Healthy Lifestyle. 这个网站提供了有关降低CVD危险的健康生活方式的信息。http：//www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1200009

来自美国心脏、肺和血液研究所：

Portion Distortion Quiz. 这个网站提供了一个PowerPoint文件。 http：//hp2010.nhlbihin.net/portion/

10-year CVD Risk Calculator. 这个网站可以被个人用来计算其CVD的10年危险。http：//hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp?usertype=pub

Body Mass Index Calculator. 这个网站可以被个人用来计算其体重指数. http：//www.nhlbisupport.com/bmi/

Menu Planner. 这个网站可以被个人用来计划健康



食谱。http：//hp2010.nhlbihin.net/menuplanner/menu.cgi

Heart Health and Nutrition. 这个网站为公众提供了有关心脏健康和营养的大量信息。 http：//www.nhlbi.nih.gov/health/indexpro.htm#info

其他资源：

来自国际食品信息委员会（IFIC）的资源：

Kidnetic. 这个网站是面向儿童的，教授好营养和体力活动的原则。 http：//www.kidnetic.com

Nutrition Information. 这个网站提供了多个链接到有关好营养的信息。http：//www.ific.org/index.cfm

美国糖尿病协会

食品和营养信息—消费者资源。这个网站为消费者提供了有关食品和营养资料的有用信息。另外，如果有人想要寻找一个注册营养师，访问这个网站。http：//www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs.xsl/nutrition.html

美国农业部和卫生与服务部

MyPyramid.Gov. 这个网站提供了美国2005年膳食指南，以及成人和儿童计划饮食的信息。 http：//www.mypyramid.gov/

食品标签和营养。

食品和药品管理局

这个网站提供了食品标签教育工具和信息，以帮助消费者理解食品标签上的营养成分表和营养成分声明。 http：//www.cfsan.fda.gov/label.html

Shaping America's Health （一份美国糖尿病协会的倡议）。这个网站提供了关于实行健康生活方式的信息。 http：//www.obesityprevention.org/

Shaping America's Youth. 这个网站提供了有关促进美国青年健康的生活方式的程序信息。 http：//www.shapingamericasyouth.org/Default.aspx

小结

许多重要的临床试验和研究确定了有非常强大的降低LDL胆固醇和血压作用的膳食模式，并已确定了膳食模式改善描述血脂异常中的血脂和脂蛋白。这些引起显著作用的膳食模式涉及单一营养成分的永久改变，以及采取多种膳食策略以显著改变危险因素状态。如果可以长期维持健康饮食改变，CVD危险可以显著降低，且证据基础很清楚。重要的是，即使是小的膳食调整也可以带来有临床显著意义的好处。许多研究表明，显著的膳食改变在短期内可以实现。但是行为改变难以长期维持全部甚至部分。这与CVD危险降低的缩减相关。因此，迫切需要确定行为改变的策略以帮助患者维持膳食改变，从而使CVD危险长期保持理想的降低。

实现CVD危险长期保持理想降低的速度限制步骤与我们对有力降低危险的膳食模式的理解无关，但是促进了主要的饮食行为改变，可以保持一生。因此，由医生和营养师充当批判性的重要角色，为患者提供有用的信息和持续的支持，以实现并维持一个健康的膳食模式起到了关键作用。

（陈　颖　译）

参考文献

1. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al: Diet and lifestyle recommendations revision 2006. A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96.
2. Reddy KS, Katan MB: Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr* 2004;7:167-186.
3. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton P, et al: The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108:287–331.
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al: Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388-2398.
5. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117-1124.
6. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
7. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al: Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: Results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA* 2005;294:2455-2464.
8. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al: Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs. lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003;290:502-510.
9. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-785.
10. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, et al: The Medi-RIVAGE study: Reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2005;82:964-971.
11. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, et al: Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
12. Grundy SM, Cleeman, JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
13. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
14. Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA, et al: Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83:582-591.



15. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:129-133.
16. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998;280: 2001-2007.
17. Daubenmier JJ, Weidner G, Sumner MD, et al: The contribution of changes in diet, exercise, and stress management to changes in coronary risk in women and men in the Multisite Cardiac Lifestyle Intervention Program. *Ann Behav Med* 2007;33: 57-68.
18. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, et al: Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: Main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083-2093.
19. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al: Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485-495.
20. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B, et al: Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: The DELTA Study protocol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:441-449.
21. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al: Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74:80-89.
22. Griel AE, Ruder EH, Kris-Etherton PM: The changing roles of dietary carbohydrates: From simple to complex. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1958-1965.
23. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
24. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, et al: Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: The Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:39-49.
25. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S, et al: A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969;40:ii-1–ii-63.
26. Leren P: The Oslo Diet-Heart Study. Eleven-year report. *Circulation* 1970;42:935-942.
27. Research Committee. Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet* 1968;ii:693-700.
28. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, et al: Dietary prevention of coronary heart disease: The Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol* 1979;8:99-118.
29. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. NIH Pub. No. 98-4083. Bethesda, MD: *National Heart, Lung and Blood Institute,* 1998;228 pages.
30. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. Obesity Res, 1998; 6(suppl 2): 51S-209S.
31. United States Department of Health and Human Services. United States Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans 2005. www.healthierus.gov/dietaryguidelines.
32. Mensink RP, Katan MB. Effect of monounsaturated fatty acids versus complex carbohydrates on high-density lipoproteins in healthy men and women. *Lancet* 1987;1:122-125.
33. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, et al: Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-1155.
34. Berglund L, Lefevre M, Ginsberg H, et al: Comparison of monounsaturated fat versus carbohydrates as replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial state. *Am J Clin Nutr* 2007;86:161–162.
35. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *National Heart, Lung, and Blood Institute.* 2004.
36. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, et al: Effects of dietary patterns on blood pressure: Subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159:285–293
37. Vollmer WM, Sacks FM, Svetkey LP: New insights into the effects on blood pressure of diets low in salt and high in fruits and vegetables and low-fat dairy products. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:71–74.
38. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al: Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019–1028.
39. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, et al: The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001;134:1106–1114.
40. Liu S, Manson JE, Lee IM, et al: Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000;72:922–1928.
41. Liu S, Lee IM, Ajani U, et al: Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:130–135.
42. Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al: Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: The first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:93–99.
43. Mellen PB, Walsh TF, Herrington DM: Whole grain intake and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:283–290.
44. Mellen PB, Liese AD, Tooze JA, et al: Whole grain intake in carotid artery atherosclerosis in a multiethnic cohort: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85: 1495-1502.
45. Psota TL, Gebauer SK, Kris-Etherton PM: Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2006;98[suppl]: 3i-18i.
46. Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, et al: Dairy consumption, obesity and the insulin resistance syndrome in young adults: The CARDIA Study. *JAMA* 2002;287:2081-2089.
47. Elwood PC, Pickering JE, Fehily AM: Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: The Caerphilly prospective study. *J Epidemiol Commun Health* 2007;61:695-698.
48. Kris-Etherton PM, Hu FB, Ros E, Sabaté J, et al: The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: Mutliple potential machanisms. *J Nutr* 2008; 138: 1746S–1751S.
49. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, et al: Wine and your heart: A science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:472-475.
50. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB: Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med* 2006;166:2145-2150.
51. Rimm EB, Stamfer EJ: Wine, beer, and spirits. Are they really horses of a different color? *Circulation* 2002;105:2806-2807.
52. Food and Drug Administration Guidelines on Nutrient-Content Claims for Food Labels. Available at www.cfsan.fda.gov/~dms/flg-6a.html.
53. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106;2747-2757.
54. Institute of Medicine (IOM): Dietary reference intakes for energy and macronutrients. Washington, DC: National Academy Press; 2002.
55. McColn M, Sikand G, Johnson EQ, et al: The effectiveness of medical nutrition therapy for disorders of lipid metabolism delivered by registered dietitians: A call for further research. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:233–239.
56. Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, et al: The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med* 2004;164:249-258.
57. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, et al: Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Circulation* 2007;115:1004-1011.
58. Foreyt JP: The role of lifestyle modification in dysmetabolic syndrome management. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 2006;11:197-205.
59. Foster GD, Makris AP, Bailer BA: Behavioral treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 2005;82:230S-235S.
60. West DS, DiLillo V, Bursac Z, et al: Motivational interviewing improves weight loss in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1081-1087.
61. Rogers LQ, Gutin B, Humphries MC, et al: Evaluation of internal medicine residents as exercise role models and associations with self-reported counseling behavior, confidence, and perceived success. *Teach Learn Med* 2006;18:215-221.

第 20 章

运动与血脂

Timothy S. Church 和 Carl J. Lavie

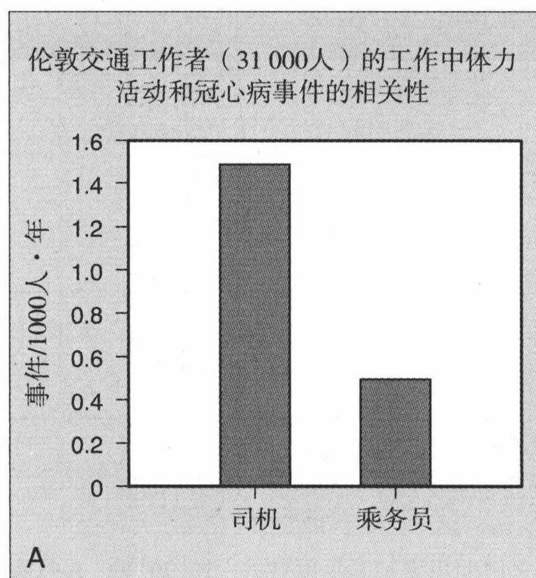
运动和体力活动

在探讨运动与胆固醇的关系前，要明确“运动”与“体力活动”的定义。概括地说，有氧运动是指一种有组织有计划地增加氧耗和热消耗的身体运动。有氧运动的特别目的也许是为了增进身体健康或是作为减体重（或保持身材）计划的一部分，诸如散步、慢跑、游泳及参加有氧运动训练班。另一方面，体力活动是指骨骼肌肉产生的任何消耗能量的身体活动。运动是体力活动的一种，但大部分普通形式的体力活动是指日常生活活动，比如爬楼梯、庭院维护和溜狗。我们必须明确即使做了很多体力活动也不一定能称为运动。因为科研文献中广泛应用运动和体力活动这两个词语，它们也将贯穿本章始终。

运动与冠状动脉粥样硬化性心脏病

在研究运动对血脂的影响时，我们要牢记运动在冠心病的一级和二级预防中总体上起到降低冠心病发病率和死亡率的作用。第一份有关运动和健康的近代流行病学调查重点研究了与职业相关的体力活动。Dr. Jeremy Morris在1953年比较了公共汽车司机与乘务员发生心肌梗死的风险[1]。其中公共汽车是双层巴士，公共汽车司机基本上是静态作业，而乘务员在每天上下楼梯检票的过程中进行了大量的体力活动。结果显示，动态作业的乘务员发生冠心病的风险大约是静态作业司机的1/3 （图20-1A）。Dr. Ralph Paffenbarger在1975年报道了港口工人的冠心病死亡风险与其工作相关的体力活动水平呈反比关系（图20-1B）[2]。随着从事体力工作人员的减少，研究重心从职业相关的体力活动转移到了运动。Dr. Steve Blair及其同事发表了一系列研究心肺功能分级的不同人的发病风险和死亡率的报道，心肺功能通过平板试验评估并把它作为受试前数周或数月的体能水平的良好指标[3-6]。有氧运动中心纵向调查（Aerobics Center Longitudinal Study，ACLS）的受试者来自去库珀诊所做预防医学检查并同时行平板运动试验的人。基于平板运动的时间、患者的年龄、性别，将每个受试者的健康情况分为低水平、中水平和高水平三组。不论男女，健康水平与心血管病的死亡风险均呈负相关。不论性别，中水平组的心血管事件死亡风险小于低水平组的一半（图20-2）。所以，可以得出这样一个结论：从静到动有巨大的健康获益。现已有大量的大规模流行病学调查显示，规律体力活动对冠心病的一级和二级预防及降低发病率等均有益处[7-11]。

即使本章的目的是阐述运动在改善血脂方面的作用，也有必要综述一下规律运动在降低体力活动相关的心血管疾病风险方面的诸多益处。如表20-1所示，体力活动相关的获益是多



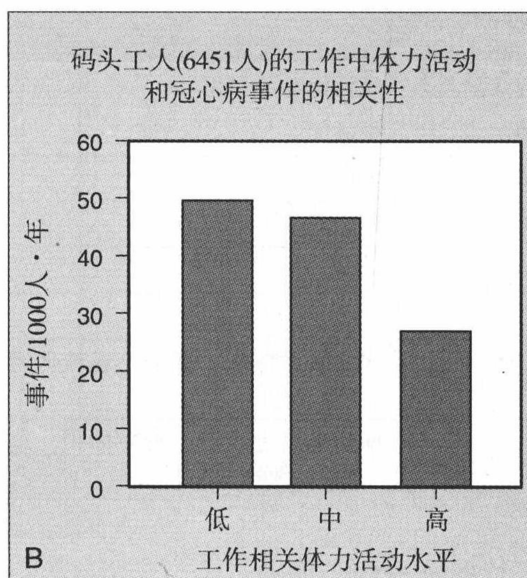
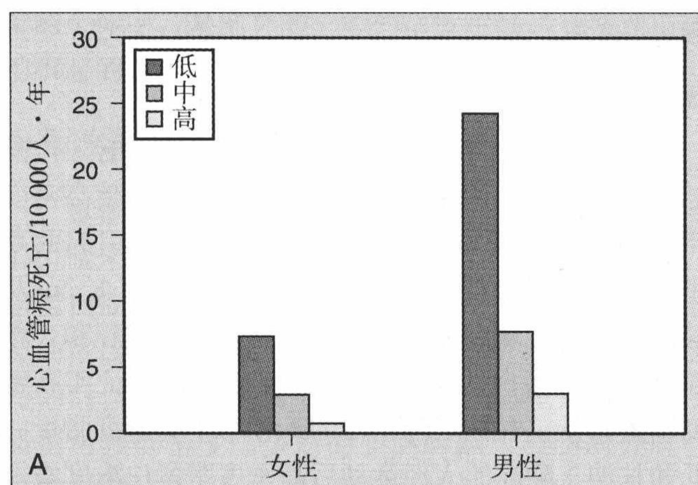


图20-1 工作相关的体力活动与冠心病风险。(From Refs 1 and 2, with permission.)



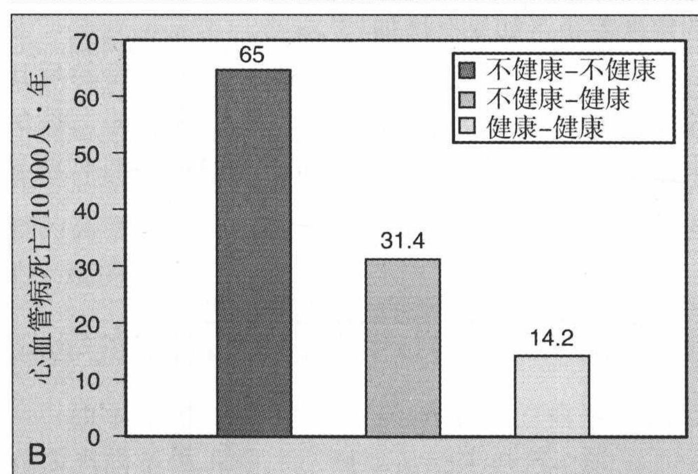


图20-2 心肺健康基线（A）和心肺健康变化（B）及心血管疾病风险。（From Refs. 5 and 6, with permission）

方面的，包括降低血压、降低交感神经系统活性、预防胰岛素抵抗、加强纤维蛋白溶解活性、减少内脏脂肪、减少全身炎症因子、改善心功能、改善血供、减慢静息心率。而且，大家广泛接受这样的观点，即规律体力活动降低发生高血压、糖尿病和代谢综合征的发病风险。所以，在探讨体力活动对改善血脂的作用时，我们不仅要明确体力活动对于（降低）血脂有益处，也要知道其机制。

表 20-1	规律运动有利于冠心病的一级和二级预防
生理益处	
有利于保持健康体重	减少腹部脂肪
增加心率变异性	减轻系统炎症反应
降低血压	增加胰岛素敏感性
改善内皮功能	降低心肌氧耗
增强心肌功能	保持无脂肪体重
降低血小板聚集	增加纤维蛋白溶解
降低血液和血浆黏度	增加毛细血管密度
增加线粒体密度	
减少危险因素	
高血压	
代谢综合征	
抑郁症	
2型糖尿病	

运动与胆固醇

尽管大量证据表明，规律的运动对于降低冠心病的发生率和死亡率有益，运动对于改善血脂的益处证据不多（表20-2）。

总胆固醇

用运动降低总胆固醇的数据并不理想。尽管有

表 20-2 运动对于血脂和脂蛋白的影响

血脂/脂蛋白	与冠心病的关系	规律运动的作用	备注
总胆固醇	正相关	少或无	运动引起的改善通常与减体重相关
低密度脂蛋白	正相关	少或无	运动引起的改善通常与减体重相关
高密度脂蛋白	负相关	增加但变异性大	高甘油三酯的人变化最明显
甘油三酯	正相关	减低	
亚型			
低密度脂蛋白颗粒体积	负相关	增加颗粒体积、降低小颗粒低密度脂蛋白比例	
高密度脂蛋白颗粒体积	负相关	增加高密度脂蛋白颗粒体积、增加大颗粒高密度脂蛋比例	

一些研究表明运动能降低总胆固醇，但更多研究表明运动锻炼不能降低胆固醇[12-40]。曾报道的那些能显著改善总胆固醇水平的运动有减体重作用[13,41]。

低密度脂蛋白及其亚型

与总胆固醇类似，大量数据表明运动锻炼除明显减轻体重外，不能从实质上改善血浆低密度脂蛋白水平[13-17,19,21,25-29]。但是，纵向的和横截面的数据表明运动锻炼可使小的、易致动脉粥样硬化的低密度脂蛋白颗粒向大的、较少引起脉粥样硬化的低密度脂蛋白颗粒转变。例如，Williams及其同事和Halle及其同事均报道高强度的运动与低的小颗粒低密度脂蛋白浓度相关[42,43]。Kraus及其同事报道，尽管低密度脂蛋白浓度没有变化，但运动锻炼使低密度脂蛋白颗粒体积增加，使小颗粒低密度脂蛋白浓度减低（图20-3）[44]。这是一项里程碑式的发现，它解释了运动锻炼可以降低心血管事件风险但不能降低低密度脂蛋白浓度的部分矛盾。在人们广泛接受低密度脂蛋白颗粒大小是冠心病的一项重要危险因素之前，这是一项开拓性的发现。

高密度脂蛋白及其亚型和甘油三酯

从20世纪80年代Haskell 和 Wood的先驱工作开始，大量横截面的和前瞻性的资料表明运动使高密度脂蛋白胆固醇增加[14,15,21,25-29,45,46]，且由运动引起的高密度脂蛋白增加的比例很大（3%～22%）。Kraus及其同事报道运动增加高密度脂蛋白颗粒的体积和大颗粒高密度脂蛋白的浓度（图 20-4）[44]。已经证实高密度脂蛋白低、甘油三酯正常的人相对于高密度脂蛋白低和甘油三酯高的人经运动后高密度脂蛋白浓度增加的幅度要小（如果有增加）[47]。

有了高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯的反比关系，就很容易理解规律运动常导致甘油三酯的下降[14,15,21-23,25,27,28,48,49]。在甘油三酯无遗传性代谢异

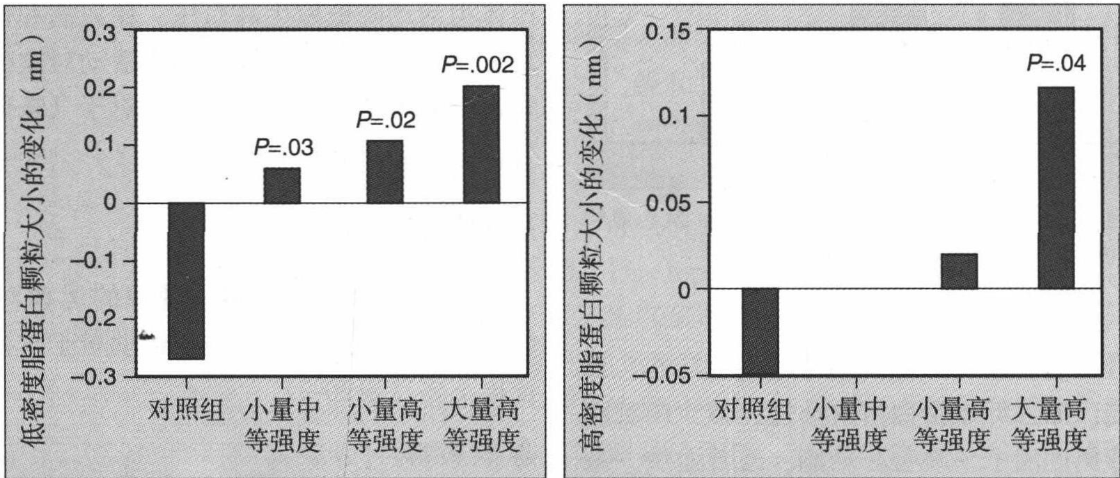


图20-3 运动和低密度脂蛋白与高密度脂蛋白体积的变化。

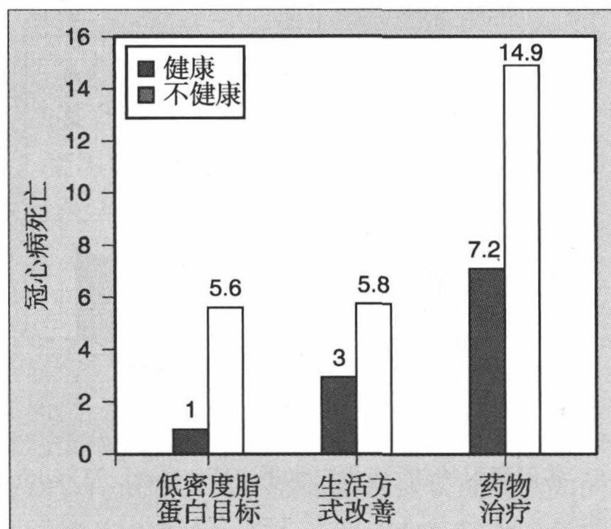


图20-4 最新的成人治疗组Ⅲ和健康组的相关心血管疾病死亡风险。(From Ref. 51, with permission.)

常的个体中，基础甘油三酯的浓度越高，观察到由运动引起的甘油三酯浓度下降幅度就越大。

血脂改善的潜在机制

尽管规律运动改善高密度脂蛋白和甘油三酯浓度的机制未完全明确，至少有两种可能的生理机制[50]。脂蛋白脂酶降低极低密度脂蛋白和甘油三酯乳糜微粒的浓度，而运动增加脂肪和肌肉组织中脂蛋白脂酶的活性。极低密度脂蛋白甘油三酯转变为高密度脂蛋白和低密度脂蛋白的胆固醇酯后被脂酶分解，导致颗粒体积缩小。运动引起的极低密度脂蛋白甘油三酯的降低导致可用来转换的甘油三酯减少，这可能是高密度脂蛋白胆固醇水平增加和低密度脂蛋白颗粒体积增加的主要机制[50]。除此以外，肝脂肪酶降解高密度脂蛋白磷酯，从而产生更小的、快速分解的高密度脂蛋白颗粒，而运动也被发现能降低肝脂肪酶的活性[47,50]。

运动与胆固醇的相互作用对死亡率的影响

如本章开头所述，与运动相关的血脂改善需在适当的条件下阐述。规律运动降低冠心病发病风险已明确，相关机制详见表20-1。因此，人们不应该因运动对血脂的有限作用而失去对运动处方的热忠。Arden及其同事通过对国际胆固醇教育计划成人治疗专家小组不同危险分层（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）的健康调查充分地证实了此观点[51]。如表20-4所示，在每个成人治疗组风险分层中，不健康人群比健康人群的心血管病死亡风险至少高两倍。换言之，即使低密度脂蛋白水平和危险因素达到需要药物治疗的个体也能通过运动和健康的生活方式大大降低心血管病的死亡风险。因此，即使规律运动使低密度脂蛋白胆固醇下降（如果有下降）不多，但对于低密度脂蛋白高的人群体力活动有益处。与体力活动相关的生存获益也在高血压、肥胖、糖尿病和代谢综合征的人群中证实[52-55]。虽然这也许看起来是违反常理的，但体力活动的确有如此多的生理获益。

运动处方

前面已阐述运动对于健康的很多好处，包括改善血脂，与规律体力活动相关，卫生保健专业应该把体力活动咨询作为一个常规的健康咨询机构。以一般健康为目标，专家应该推荐30分钟或更长时间的强度适中的体力活动，如一周有几天或每天轻快地走路[56]。开始新活动计划的参与者须要记得缓慢开始以及逐渐适当地增加运动量和强度。

目前正在研究的一个课题中推荐的减肥或保持身材需要的体力活动量应该每周150分钟以上。比如，来自国际减肥注册中心的数据显示，那些在相当长时间中得到或保持相当好的体重下降的人平均一天运动时间超过60分钟而且每周至少运动6天[57]。对于多少量的日常体力活动是减体重必须的这一点众说纷云。尽管运动处方需要，但是大量运动（超过每周200～300分钟）被证实会引起严重的体重下降，而小量运动（每周150分钟）是减体重最有效的，也不会引起过度能量消耗[58,59]。

心脏康复和运动训练

心脏康复和运动训练已经显示对患冠心病的个人有益，且运动训练在心脏康复中起重要作用，治疗效果值得关注。标准的心脏康复训练计划不仅涉及运动训练而且包括紧张压力处理、饮食咨询并且劝导戒烟。所以很难将心脏康复训练的益处归结于任何单独的计划组成部分，也很难只强调心脏康复训练中运动训练的作用。

正式的心脏康复训练的很多益处已经被确定。20世纪90年代早期，在他汀类药物广泛应用前，心脏康复训练对于许多心血管疾病危险因素的作用包括血脂已评估过[60]。随着心脏康复训练，总胆固醇水



平有大幅度的改善（-2%）、甘油三酯（-13%）、高密度脂蛋白胆固醇（+7%）、低密度脂蛋白胆固醇（-4%）、低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇（-10%），并伴随着整体体重指数的显著下降（-2%），体脂肪百分比（-5%），以及预计运动能力（+26%）的改善[60]。虽然不可能把体育训练的益处与减体重的益处分开，但很显然，参与心脏康复训练者可改善血脂水平。用多元变量分析的方法对心脏康复训练改善血脂水平的预测因子进行评估，发现基线值异常越多，低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇改善的幅度越大。在多变量模型中，其他改善低密度脂蛋白胆固醇的独立影响因子包括男性、运动量改变不大、基线甘油三酯水平低。其中，改善甘油三酯的独立影响因子是体重指数变化大、高龄、高密度脂蛋白胆固醇显著增加。而改善高密度脂蛋白胆固醇的独立影响因子是甘油三酯变化大、基线甘油三酯水平低、女性。

因为高密度脂蛋白胆固醇水平低在冠心病患者中非常常见，和低水平的高密度脂蛋白胆固醇也许是冠心病最有力的血脂预测因子，所以心脏康复训练对于高密度脂蛋白胆固醇的作用，尤其是低水平高密度脂蛋白胆固醇的冠心病患者的作用是重要研究课题[61,62]。许多冠心病患者有“独立的”低水平的高密度脂蛋白胆固醇，及相对正常的或正常高限的低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯。这些患者中，高密度脂蛋白胆固醇（+17%；$P<0.0001$）和低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇（-11%；$P<0.0001$）通过心脏康复训练发生了显著的改善[60]。

运动与炎性标记物

炎症标记物测定逐渐被应用到冠心病危险分层中，最常用的炎症标记物是C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）。尽管CRP不是胆固醇的一种，但体重和健康状况对于CRP有很大影响，运动和CRP之间的关系值得关注。大量横截面研究的证据表明，体力活动（相反地）和体重（直接地）是与CRP相关的独立影响因素（图20-5）[63-70]。心肺健康也被证实与CRP呈负相关[71]。但是，尽管大量试验已表明体重减轻降低CRP水平，但有效的试验已经验证了体育锻炼对减低CRP的作用是有限的而且矛盾的[72-79]。一个需要解决的关键问题是“体育锻炼难道不是通过对身体成分和体重的作用而减轻炎症的吗？”

心脏康复训练可以使CRP降低40%，这个减低值是独立于体重变化和应用他汀类药物的（图20-6）[80]。事实上，即使是心脏康复训练后体重增加的患者也有类似的CRP水平的明显改善。需要再一次指出的是，标准的心脏康复训练计划不仅涉及体育锻炼也涉及心里压力处理、饮食咨询以及劝导戒烟。

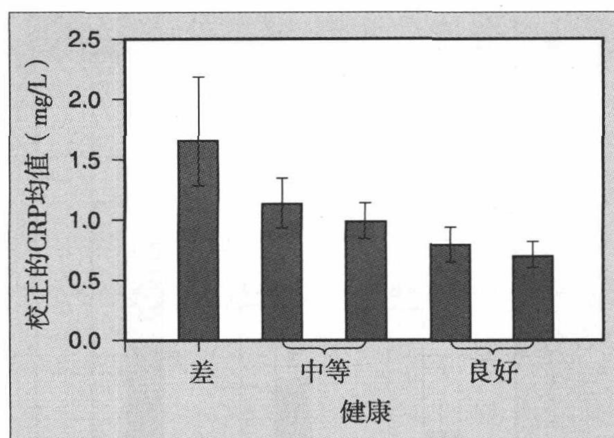


图20-5 各健康组的C反应蛋白水平。(From ref. 71, with permission.)

运动的风险和安全性

参与体力活动或运动不是没有风险的。但是，这些风险可以通过一些简单的方法将其最小化，并且如果适当预防的话，发生严重事件的风险较小[56]。体力活动最常见的风险是肌肉、骨骼损伤，伴随着肥胖、久坐的生活、运动量、运动强度、参与竞技体育的增多，骨骼肌肉伤的风险会增加。作为普遍原理，要减少损伤，每天的活动量应该随着时间逐渐增加。

随着那些已诊断明确或隐匿性心脏病患者参与高强度运动者增多，严重事件（如心脏性猝死或急性心梗）的风险已经增加。对于大多数人，在开始一项中等强度体育活动前，没有必要经过运动负荷试

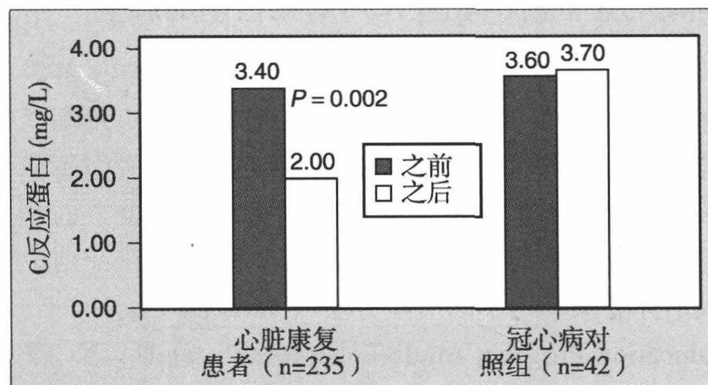


图20－6 C反应蛋白和心脏康复。(From Ref. 80, with permission.)



验。但是，对那些想要参与高强度活动的人，尤其那些有明显心脏病高危因素的人，需要通过内科医生认可，在某些情况下应该通过运动负荷试验（才能参加）。美国体育医学大学为评估这种开始新运动计划前进行医学筛选及运动负荷试验的必要性提供了综合的筛查算法[81]。一般来讲，小于45岁的男性和小于55岁的女性，只要不超过2个心血管危险因素，在开始任何新运动项目前无须行运动负荷试验。而对于大于45岁的男性和大于55岁的女性，或有2个及以上心血管疾病危险因素的人，应该在开始高强度运动项目前行运动负荷试验。有心血管疾病症状或有已知的心血管、肺部及代谢疾病的人，应该在开始中等强度的运动项目前行运动负荷试验。因此，运动强度越高，参与人员年龄越大，现有的危险因素越多，需要行运动负荷试验的必要性越大。

其他运动选项

一般认为承重训练（如举重）已经不能大幅度改善血脂水平[27]。但是，对于承重训练的研究远远少于对于有氧运动的研究，这是一个值得深入研究的领域。

小结

尽管已明确规律运动对于预防冠心病有益，但运动对于血脂的益处不明显或相对矛盾。众所周知，运动引起高密度脂蛋白胆固醇的升高和甘油三酯的下降。规律运动已经不是一贯地被认为能改善总胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇水平，而是减少小颗粒、更易导致动脉粥样硬化的低密度脂蛋白颗粒，增加大颗粒、不易导致动脉粥样硬化的低密度脂蛋白颗粒。更重要的是，已经证实低密度脂蛋白高的个体（如糖尿病、高血压或代谢综合征），如果选择一种体力活动相对较多的生活方式会降低冠心病的风险。

（李 雪 译）

参考文献

1. Morris JN, Heady JA: Mortality in relation to the physical activity of work: A preliminary note on experience in middle age. *Br J Ind Med* 1953;10:245–254.
2. Paffenbarger RS Jr, Laughlin ME, Gima AS, et al: Work activity of longshoremen as related to death from coronary heart disease and stroke. *N Engl J Med* 1970;282:1109–1114.
3. Blair SN, Cooper KH, Gibbons LW, et al: Changes in coronary heart disease risk factors associated with increased treadmill time in 753 men. *Am J Epidemiol* 1983;118:352–359.
4. Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, et al: Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA* 1984;252:487–490.
5. Blair SN, Kohl HW III, Paffenbarger RS Jr, et al: Physical fitness and all-cause mortality: A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262:2395–2401.
6. Blair SN, Kohl HW III, Barlow CE, et al: Changes in physical fitness and all-cause mortality: A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995;273:1093–1098.
7. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, et al: A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;341:650–658.
8. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al: Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716–725.
9. Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT: Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1978;108:161–175.
10. Lee I-M, Hsieh C-C, Paffenbarger RS Jr: Exercise intensity and longevity in men: The Harvard Alumni Health Study. *JAMA* 1995;273:1179–1184.
11. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al: Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: A 20-year follow-up of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA* 2003;290:1600–1607.
12. Kiens B, Jorgensen I, Lewis S, et al: Increased plasma HDL-cholesterol and apo A-1 in sedentary middle-aged men after physical conditioning. *Eur J Clin Invest* 1980;10:203–209.
13. Després JP, Moorjani S, Trembly A: Heredity and changes in plasma lipids and lipoproteins after short-term exercise training in men. *Arteriosclerosis* 1988;8:402–409.
14. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, et al: Exercise training intervention after coronary angioplasty: The ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1891–1900.
15. LaRosa JC, Cleary P, Muesing RA, et al: Effect of long-term moderate physical exercise on plasma lipoproteins. The National Exercise and Heart Disease Project. *Arch Intern Med* 1982;142:2269–2274.
16. Kokkinos PF, Holland JC, Narayan P, et al: Miles run per week and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy, middle-aged men. A dose-response relationship. *Arch Intern Med* 1995;155:415–420.
17. Thompson PD, Yurgalevitch SM, Flynn MM, et al: Effect of prolonged exercise training without weight loss on high-density lipoprotein metabolism in overweight men. *Metabolism* 1997;46:217–223.
18. Seip RL, Moulin P, Cocke T, et al: Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1359–1367.
19. Wood PD, Haskell WL, Blair SN, et al: Increased exercise level and plasma lipoprotein concentrations: A one-year, randomized, controlled study in sedentary, middle-aged men. *Metabolism* 1983;32:31–39.
20. Marti B, Suter E, Riesen WF, et al: Effects of long-term, self-monitored exercise on the serum lipoprotein and apolipoprotein profile in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1990;81:19–31.
21. Ballantyne FC, Clark RS, Simpson HS, et al: High-density and low-density lipoprotein subfractions in survivors of myocardial infarction and in control subjects. *Metabolism* 1982;31:433–437.
22. Gelin J, Jivegard L, Taft C, et al: Treatment efficacy of intermittent claudication by surgical intervention, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients I: One year results of functional and physiological improvements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22:107–113.
23. Plavsic C, Turkulin K, Perman Z, et al: The results of "exercise therapy in coronary prone individuals and coronary patients." *G Ital Cardiol* 1976;6:422–432.
24. Wilhelmsen L, Sanne H, Elmfeldt D, et al: A controlled trial of physical training after myocardial infarction: Effects on risk factors, nonfatal reinfarction, and death. *Prev Med* 1975;4:491–508.
25. Yu CM, Li LS, Ho HH, et al: Long-term changes in exercise capacity, quality of life, body anthropometry, and lipid profiles after a cardiac rehabilitation program in obese patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003;91:321–325.



26. Wosornu D, Bedford D, Ballantyne D: A comparison of the effects of strength and aerobic exercise training on exercise capacity and lipids after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J* 1996;17:854–863.
27. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, et al: Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:385–398.
28. Kelley GA, Kelley KS: Aerobic exercise and HDL_2-C: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2006;184:207–215.
29. Leon AS, Sanchez OA: Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S502–S515.
30. Crouse SF, O'Brien BC, Grandjean PW, et al: Training intensity, blood lipids, and apolipoproteins in men with high cholesterol. *J Appl Physiol* 1997;82:270–277.
31. Duncan JJ, Gordon NF, Scott CB, et al: Women walking for health and fitness: How much is enough? *JAMA* 1991;266:3295–3299.
32. Huttunen JK, Lansimies E, Voutilainen E, et al: Effect of moderate physical exercise on serum lipoproteins. A controlled clinical trial with special reference to serum high-density lipoproteins. *Circulation* 1979;60:1220–1229.
33. King AC, Haskell WL, Young DR, et al: Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation* 1995;91:2596–2604.
34. Leaf DA, Parker DL, Schaad D: Changes in VO2max, physical activity, and body fat with chronic exercise: Effects on plasma lipids. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1152–1159.
35. Leon AS, Rice T, Mandel S, et al: Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: The HERITAGE Family Study. *Metabolism* 2000;49:513–520.
36. Nicklas BJ, Katzel LI, Busby-Whitehead J, et al: Increases in high-density lipoprotein cholesterol with endurance exercise training are blunted in obese compared with lean men. *Metabolism* 1997;46:556–561.
37. Santiago MC, Leon AS, Serfass RC: Failure of 40 weeks of brisk walking to alter blood lipids in normolipemic women. *Can J Appl Physiol* 1995;20:417–428.
38. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al: Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998;339:12–20.
39. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, et al: Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 1988;319:1173–1179.
40. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al: The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet with or without exercise in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991;325:461–466.
41. Katzmarzyk PT, Leon AS, Rankinen T, et al: Changes in blood lipids consequent to aerobic exercise training related to changes in body fatness and aerobic fitness. *Metabolism* 2001;50:841–848.
42. Williams PT, Stefanick ML, Vranizan KM: The effects of weight loss by exercise or by dieting on plasma high-density lipoprotein levels in men with low, intermediate, and normal-to-high HDL at baseline. *Metabolism* 1994;43:917.
43. Halle M, Berg A, Konig D, et al: Differences in the concentration and composition of low-density lipoprotein subfraction particles between sedentary and trained hypercholesterolemic men. *Metabolism* 1997;46:186–191.
44. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al: Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483–1492.
45. Kelley GA, Kelley KS, Franklin B: Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:131–139.
46. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, et al: Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: A quantitative analysis. *Sports Med.* 2001;31:1033–1062.
47. Thompson PD, Rader DJ: Does exercise increase HDL cholesterol in those who need it the most? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1097-1098.
48. Kelley GA, Kelley KS, Vu TZ: Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:881–893.
49. Carson P, Phillips R, Lloyd M, et al: Exercise after myocardial infarction: a controlled trial. *J R Coll Physicians Lond* 1982;16: 147–151.
50. Tall AR: Exercise to reduce cardiovascular risk—how much is enough? *N Engl J Med* 2002;347:1522–1524.
51. Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, et al: Revised Adult Treatment Panel III guidelines and cardiovascular disease mortality in men attending a preventive medical clinic. *Circulation* 2005;112:1481–1488.
52. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, et al: Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med* 2005;165:2114–2120.
53. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, et al: Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:83–88.
54. Church TS, Kampert JB, Gibbons LW, et al: Usefulness of cardiorespiratory fitness as a predictor of all-cause and cardiovascular disease mortality in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:651–656.
55. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN: Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med* 2004;164:1092–1097.
56. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al: Physical activity and public health: A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402–407.
57. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, et al: A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997;66:239–246.
58. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, et al: American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:2145–2156.
59. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KI, et al: Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: A randomized trial. *JAMA* 2003;290:1323–1330.
60. Lavie CJ, Milani RV: Factors predicting improvements in lipid values following cardiac rehabilitation and exercise training. *Arch Intern Med* 1993;153:982–988.
61. Milani RV, Lavie CJ: Prevalence and effects of nonpharmacologic treatment of "isolated" low-HDL cholesterol in patients with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1995;15:439–444.
62. Lavie CJ, Milani RV: Effects of nonpharmacologic therapy with cardiac rehabilitation and exercise training in patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1996;78:1286–1289.
63. Festa A, D'Agostino JR, Williams K, et al: The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1407–1415.
64. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002;13:561–568.
65. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, et al: Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001;153:242–250.
66. LaMonte MJ, Durstine JL, Yanowitz FG, et al: Cardiorespiratory fitness and C-reactive protein among a tri-ethnic sample of women. *Circulation* 2002;106:403–406.
67. Manns PJ, Williams DP, Snow CM, et al: Physical activity, body fat, and serum C-reactive protein in postmenopausal women with and without hormone replacement. *Am J Hum Biol* 2003;15:91–100.
68. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131–2135.
69. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al: Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res* 2003;11:1055–1064.
70. Mora S, Lee IM, Buring JE, et al: Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA* 2006;295:1412–1419.
71. Church TS, Barlow CE, Earnest CP, et al: Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1869–1476.
72. Obisesan TO, Leeuwenburgh C, Phillips T, et al: C-reactive protein genotypes affect baseline, but not exercise training-induced



changes, in C-reactive protein levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1874–1879.

73. Kelley GA, Kelley KS: Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2006;55:1500–1507.
74. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP: The effect of weight loss on C-reactive protein: A systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:31–39.
75. Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T, et al: Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: The HERITAGE Family Study. *Eur Heart J* 2005;26:2018–2025.
76. Okita K, Nishijima H, Murakami T, et al: Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1868–1873.
77. Huffman KM, Samsa GP, Slentz CA, et al: Response of high-sensitivity C-reactive protein to exercise training in an at-risk population. *Am Heart J* 2006;152:793–800.
78. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM: Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:968–970.
79. Mattusch F, Dufaux B, Heine O, et al: Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med* 2000;21:21–24.
80. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR: Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1056–1061.
81. Armstrong L, Balady GJ, Berry MJ, et al: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

第 21 章

减轻体重

F. Xavier Pi-Sunyer

在美国，肥胖非常普遍，而且正在不断席卷整个世界。世界健康组织已经声明，超重已经成为世界十大危险因素之一，特别在发达国家中成为五大危险因素之一。最新评估显示，2005年全球约有16亿成年人（15岁以上）超重，至少40亿人肥胖。预计到2015年大约有23亿成年人超重，多于70亿人肥胖。这也影响着孩子，其中5岁以下的超重儿童数量至少2亿。国际健康和营养调查（National Health and Nutrition Examination Survey，NHANES）[1]和危险行为因素监测系统（Behavioral Risk Factor Surveillance System，BRFSS）[2]都指出，成年人中流行的肥胖在过去的10年中持续增长。NHANES指出，美国66.3%的成年人将会超重，而32%的成年人将会肥胖。这是自20世纪80年代晚期以来不曾预料的猛烈增长。

国家卫生统计学中心[3]已经报道，自1936-2002年，儿童和青少年中超重的人跟踪数据。其中，6～11岁儿童中超重的人数呈明显增加，从1964-1970年的4%增长到1999-2002年间的16%，而在12～19岁的青少年中，超重的人数从1963-1970年间的5%增长到2002年的16%（疾病预防和控制中心［CDC］http：//www.cdc.gov/）。

由于现代食物和饮料的诱惑，人体似乎不能够适当地调节摄入的能量。因环境如此的纷扰，以至于只有有意识的控制饮食的食客才能抵抗现在世界的诱惑而不过度摄食。因此，20～60岁的美国成年人平均每年体重[4]增加1.8～2.0英镑。

在过去几十年中，运动的急剧减少，也促进了肥胖的流行。通过机械化和节约劳动力装置的产生，工作中的体力劳动者几乎消失了。另外，闲暇时间的活动已经从主动变为被动，例如，上网、看电视、观赏体育项目替代了积极的运动。Prentice和Jebb[5]报道称，最近几年，英国人体重的增长主要原因是能量消耗的下降，而不是摄取食物的增加。结果使人们在摄入更多热量的同时却消耗更少的能量，必然导致他们体重的增长。

肥胖带来了一定的健康风险，这些风险包括糖尿病、血脂异常，高血压以及心血管病。除此之外，也存在着增加非酒精性肝炎、胆石症、睡眠呼吸暂停低通气综合征、骨关节炎和抑郁症的患病风险。肥胖的人群常伴有血脂异常，尤其是伴有2型糖尿病的肥胖。

肥胖患者血脂异常的评估

对于血脂异常的处理，首先了解他的总的脂肪负荷和体脂分布是很重要的。其中，计算人体脂肪指数（body mass index，BMI）是一种评估总的脂肪负荷的简单而且相对准确的方法。BMI是体重（kg）除以身高的平方。BMI与肥胖的程度关系很大，除外肌肉非常发达的那些人[6]。根



据世界卫生组织的规定，BMI值在18.5～24.9kg/m²为正常，25～29.9kg/m²为超重，大于30kg/m²为肥胖，30%～34.9%的人为一级肥胖，35%～39.9%的人为二级肥胖，超过40%的人为三级肥胖。

向心性脂肪分布与血脂异常有关。向心性肥胖可以通过测量腰围或腰臀比来评估。腰围的测量应该在髂嵴最上缘。男人的腰围大于102cm（40英尺）、女人的腰围大于88cm（35英尺）是异常的，提示其患血脂异常、2型糖尿病、高血压和心血管疾病的风险增加。男人的腰臀比率大于1.0、女人的大于0.85都被认为是异常高值[7]。

许多研究表明，减轻体重与改善异常循环的脂类相关。体重减轻可以通过生活方式来干预，例如通过控制饮食和运动、通过药物疗法或手术来获得。减重疗法的最初目标是减轻体重的10%。这个减重目标可以通过合理地调整生活方式联合药物疗法获得，它与血脂异常的显著改善相关[7]。而且通过减轻体重，血脂异常的患者也许可以终止降脂药物治疗。

减重疗法的概述

在开始一个减重计划之前，必须做一个仔细的初步评估。这包括患者的日常饮食、食物偏好和饮食习惯。同样，以前试图减重的经历和为什么会失败的原因也要包括在内。减轻体重的过程是一个困难而且耗时的过程，所以对患者必须要适当的激励。其中，行为修正主要集中在改变饮食习惯，增加体育锻炼，改变态度以及发展援助系统。

其中，患者的动机是达到减重目标的先决条件。动机能够通过向患者描述肥胖的健康风险得到加强。开始减重过程之前必须要考虑以下几条：

1. 患者对减重有多认真和多坚决？
2. 患者对肥胖带来的危险了解多少？
3. 患者的家人和朋友是否能够试图帮他减重？
4. 患者是否准备好开始体育锻炼和饮食疗法？
5. 患者是否有充足的时间花费在饮食和锻炼疗法上？
6. 患者是否有足够的时间全身心地投入到减重中去？

另外，患者对于减重项目中涉及的内科医生和保健人员的信任是关键，同样，内科医生关心及尊重患者也是很关键的。患者和内科医生之间的合作是减重计划成功的基础。

开始时，患者和内科医师需要设定一个切实可行的目标。开始一个减重项目时，患者常常会报有脱离现实和不可行的目标[8]。以减轻体重8%～10%开始是一个明智的目标，因为这个目标对于一个有动机的受良好管理的人而言是可以达到的。现在许多指南已经建议以减轻基本体重的10%为标准[7,9,10]。这是现实的，可达到并可维持[7,11]，如果患者成功达到这个标准，那么在这个低的体重上维持一段时间是明智的。如果患者能持续成功地遵守指南，那么可以试图在以后减去更多的体重。而在开始设定太有野心的目标会导致对计划的失望、愤怒，甚至放弃减重计划。

行为疗法

行为疗法最初的前提是对于肥胖患者，饮食是不适合的，这个前提能够改进得更好。最近，随着对肥胖原因的认识，肥胖不只受不适当的饮食所影响，还特别受到基因、环境和社会因素的影响。对于一个想减重的人，行为疗法已延伸至体育锻炼、环境以及社会因素的改变[12,13]。历经多年，改进的行为疗法已经提出来了[14,15]。

行为疗法的目的是通过一些小的、可行的步骤来改变行为。因为行为的改变集中在饮食和锻炼方面，了解这些相关知识是行为疗法的必要步骤。

特殊的行为策略包括自我监测、压力管理、刺激控制、问题解决、应变管理能力、认知重构以及社会支持[14]。其中，自我监测已被认为是体重控制中极其重要的部分。它包括诚实且尽可能如实地观察和记录各方面的行为，例如饮食、体育锻炼和药物应用。

刺激控制致力于识别什么样的社会或环境诱因会导致不良行为。一旦被识别，将会持续努力将其消除、改变或避免这些诱因。这又需要患者在咨询顾问的帮助下进行自我检测。这需要诚实地面对引起过量饮食的人和情景。刺激控制与压力管理联系紧密。压力可能是自由浮现或由特殊的处境和环境引起的。鼓励患者学着去识别这些原因并试着去改变或避免它们是行为矫正的一个重要目的。

应变管理能力包括对以减重和维持为目的的适当的行为模式给予奖励。行为疗法强调疗法的组成成分应被奖励。正是基于这样的前提，即体重控制是困难的，强化建设性的行为会导致患者的满足感和减肥



动机持续。这种使患者感到积极的和愉快的奖励研究已经进行了（例如，一部电影、一张新CD、一些首饰、一些书以及其他等）。应变管理常常通过订立约定来实现，通过患者同意改变某一行为（例如，增加运动量、降低饮酒量、降低油炸食品等）来获得一个已经商议好的奖励。

问题解决是因人而异的。患者需要识别影响饮食和锻炼的特殊问题以及制定策略来解决它们。这可能与引起问题的食物的特殊类型有关，独特的制作工艺、大小比例、零食、热量饮料等。此外，特殊的环境和人也包括在内。每一个项目都必须轮流反复面对。不要试图一次去改变所有被识别的问题，而是一次解决一个，这一点很重要。

认知重构的目的在于改变影响饮食和体育锻炼的不适当的认识。因为个人发展行为模式主要是通过认知过程，所以识别和改变不适合的认知是必须的。这些包括应对技能策略和问题解决策略[16]。

社会支持对于取得成功是有帮助的。正因如此，集体治疗已成为被选方法去推广行为疗法。同类的人能够帮助建立适当而现实的饮食和锻炼的组内规范。如果他们没有达到理想体重，我们能够帮助他们彼此去面对外部世界对于肥胖者是失败者的压力。思维模式需要从自我否定转向自我接受[17]。

防止复发是行为疗法的一个重要组成部分。所有减肥疗法的主要问题是在治疗结束后会缓慢恢复到基线体重[18]。例如，有一项治疗计划开始5年之后，大部分患者恢复甚至超过了基线体重[19]。防止复发训练的目的在于教会如何避免和处理下滑和退步[19]。若连续治疗超过6个月，能够增加减重效果的保持。这些训练可以通过现场的团队会话、个体会话、电话、明信片、电邮或网络对话保持联系。已经发现，通过这些训练可以加强体重保持[20]。一个长久的同伴支持团队会有助于体重保持[21]。

行为疗法的积极影响是将减重策略的主要责任交给患者，所以当成功时他们的自我能力得到提升。这会加强他们的动力，增加他们的自信，这对于他们产生长期保持减重效果的意愿是重要的。

行为变化的个体化是重要的。最初的步骤是仔细识别现在的生活习惯，重点关注哪些需要改正。如果用一段时间的自我监控来详记饮食和活动习惯，将会对行为疗法有很大的帮助。这包括饮食和零食的时间、数量以及质量、还有饮料、社会和工作环境中人际关系以及情绪的变化。其中，仔细评估饮食所含的大量营养成分是重要的，这可以通过饮食日志以及饮食频率问卷调查来实现。另外，应该仔细记录全天的体育锻炼情况。

当提供了现在生活方式习惯的完整记录之后，下一步是开始将习惯改为更为协调和健康的饮食方式。这涉及食物的比例大小、食物的类型、饮食和零食的种类和数量、日常饮食所含营养成分，以及在什么地方和如何吃食物以及与谁吃。此外，需要去除和控制引起食物摄入的刺激因素，例如压力相关饮食，情绪相关饮食以及场所相关饮食，这些都需要识别并将其改变。另外，开始需要增加体育锻炼，通常首先是多走路。

压力管理通常在帮助患者纠正功能失调饮食时是重要的。沉思、放松技巧以及社会参与都可能有帮助。另外，来自家人、朋友以及工作同事的社会支持也能够帮助患者减轻和维持体重。

维持减重后的体重是一个困难的问题。人们在几个月至几年的时间内恢复他们的基线体重是很普遍的。体重在2年内反弹不多于3千克的话，这样的体重维持计划被认为是成功的[7]。国家减重注册中心显示在这方面的持续努力在体重保持方面是必须的[22]。

饮食

饮食是减重努力的一个关键部分。肥胖者消耗相当高的热量[23]，这必须要降低，因为低热量的日常饮食能够有效地减轻体重以及改善肥胖者的血脂异常。例如，典型美国人的日常饮食含15%的蛋白质，35%的脂肪以及50%的碳水化合物[24]。不过，脂肪含量应该减少，总热量应该降低。不鼓励食用糖类。但高纤维的食物例如水果和蔬菜应被提倡。酒精应该被去除或大量减少。减重目标应该是每天1000千卡的能量，这将会转化为大约每周减重1kg的效益。

许多人能够从一段时间的低热量膳食配方中获益，通常是12～16周[25]。开始时，这能够用在一餐中，最终它能够被用在一天的一餐或两餐上。优点是它能够很好控制热量的摄入。缺点是它会变得极其单调。

减重的目的是减脂而不是减去过多的瘦肉。瘦肉减轻一部分是不可避免的，但是应该保持在一个限度内。这可以通过食用足量而高质量的蛋白质来达到（例如高蛋白、低脂乳制品、瘦肉、鱼、家禽）。不过，蛋白质的摄入应该在理想体重的1.0～1.5g/kg



的水平上。理想体重能够用25的BMI来计算，也可在一个对应身高的BMI表格中找到合适的体重。虽然可以应用素食食谱，但是需要蛋白质互补来保证适当的必须氨基酸的摄入[26]。而总脂肪量不应该超过总热量的30%，其中饱和脂肪酸不应该超过总热量的8%～10%。这对于多不饱和脂肪酸也是成立的，使单不饱和脂肪酸能够高达15%。此外，每日碳水化合物的摄入应该包含来自水果、蔬菜、豆类和谷物的20～30g的纤维，因纤维能够使得在低水平热量摄入时获得饱腹感[13]。因此，每日摄入足够量的维生素和矿物质也是重要的。

有一项试验，低脂均衡饮食和地中海饮食的长时间试验（1年或更长），都显示了这些饮食的效力和安全性。另有一项高碳水化合物/低脂饮食[30]的长期试验也显示了它的有效性和安全性[27-29]。除此，许多比较高脂低碳水化合物饮食与许多均衡饮食的随机临床试验已经完成，结果显示前者的减重效果与后者相比同样好或更好[31-35]。

若想摄取500～1500cal/d的热量，需要一个谨慎的饮食习惯，这能使得一周减重1～2磅[13]。低热量的饮食包含每天800～1500cal的能量。对于男人每天1200～1500cal的饮食，对于女人每天1000～1200cal一般是正常的，但这要因最初摄入量和体育锻炼而有所不同。这些食谱会导致在6个月内减重10%，其中，包含75%的脂肪和25%的瘦肉[36]。而过去使用的非常低热量的饮食（300～800cal/d），现在已不推荐使用。不过，需要谨慎地医疗监督，因为可能引起潜在的电解质异常、心脏的变化以及多尿。而且，过低热量的饮食也未必产生更强的减重效果[37]。况且，一旦过低热量饮食停止将会产生快速的体重反弹[38]。

一般而言，减重能坚持4～6个月，之后会达到平台状态，这个平台是由于新平衡的建立，在这平衡中能量摄入再一次等于能量消耗。而且，体重减轻的保持需要维持同样的能量摄入，还要继续使患者达到他或她体重减轻平衡状态的体育锻炼。因此，不能自由增加食物摄取量或减少体育锻炼量，否则将会使体重反弹。

体育活动

许多研究已经表明，增加体育活动量事实上无益于体重减轻，但是有助于减重后的体重维持。Wing等[39]回顾近期的一项含有或不含体育锻炼的减重计划的13例患者随机临床试验中发现，只有2例显示锻炼会使减重更明显。她也回顾了4项含阻抗训练的研究，也没有发现统计学差异[39]。目前，对体育锻炼是否有益于维持体重方面很少存在争议。Pavlon及其同事们[40]的研究显示，体育锻炼在维持体重减轻方面有很强的作用。已经表明，维持体育锻炼习惯的那些人能维持他们的体重减轻，而那些放弃锻炼的人，他们的体重会恢复。同样，许多试验也已经报道，坚持将锻炼与日常饮食结合对于保持体重的优越性[39,41]。为此，开始一项计划时，要修正关于体育锻炼的行为是重要的。若在不存在禁忌证（例如心脏的、整形外科的或代谢的原因）的情况下，应该一直鼓励锻炼。最初，可以仅增加步行的时间。且最初目标是每天增加至步行30分钟，最后增加到每天60分钟。锻炼不需要一次完成，而是可以在一段时间内完成。计划需慢慢开始，因为很多肥胖的人是久坐的。最后，依照个人的年龄、体重和健康状况，可以慢跑或骑脚踏车。其他运动例如游泳、高尔夫和网球，也是鼓励参加的。

国家减重注册中心记录了减重至少25磅，并且保持5年的人。为了保持他们的减重效果，这些人每天至少消耗400千卡热量在体育锻炼上[42]。其他的研究也证明，长期减重与增加体育锻炼量有关[43-45]。因此，有充分证据表明，体育锻炼将有助于成功保持体重。研究表明，运动能改善血脂[46]。

减重的药物疗法

由于成功减重和长期维持体重的巨大困难，期待药物疗法有所帮助。因为关于肥胖患者遗传基础的数据已被报道[47,48]，证明肥胖是需要长期治疗的慢性疾病。因此，如果药物疗法成功了，一般需要长期应用。然而，药物疗法应该与饮食和锻炼联合起来。因此，改变生活方式再加上药物疗法的应用会使得减重和体重维持的效果更加明显[49]。

如今，在美国只有两种药物被批准作为减重长期使用药物（表21-1）。即奥利司他和西布曲明。另一种药物是苯丁胺，虽然只被许可短期使用，但事实上广泛被长期使用。

奥利司他

奥利司他是胰脂肪酶抑制剂[50]。其抑制的结果是使每日摄取脂肪量的约30%不被吸收。如果一个人每

表21-1	由美国食品和药物管理局批准用来治疗肥胖的药物
通用名	商品名
西布曲名	诺美婷
奥利司他	赛尼可 阿莱
芬特明	去氧麻黄碱 盐酸芬特明 苯丁胺

天饱食2000卡热量，如其中30%是脂肪的话，那这种抑制将使每天少吸收200卡的能量。奥利司他最常见的副作用是胃肠道反应，例如脂肪泻、排便次数增加以及排便失禁。另一个副作用是脂溶性维生素吸收减少，一般超出参考范围。

有一些研究已经证实了奥利司他在减重中的效果。欧洲多中心奥利司他组织实施了一个双盲测试，688个肥胖者（平均体重指数36kg/m^2）被分配到奥利司他疗法组或安慰剂组，并联合低热量饮食（最低能量摄入1000～1200cal/d），持续一年时间。并在第一年末，他们再次被随机分配到使用奥利司他组或安慰剂组，持续一年时间。结果显示，第一年结束时，奥利司他组平均减重10.2%，安慰剂组为6.1%。经过第二年的研究，从奥利司他组转到安慰剂组的受试者的体重是持续使用奥利司他组的体重的2倍。而从安慰剂组转到奥利司他组其受试者比第一年试验时体重减轻0.9kg[51]。

同样，一个美国的研究也显示了相似的结果[52]。在这个试验中，预先经过4周控制热量饮食加安慰剂的892个肥胖患者（体重指数 30～43kg/m^2）被随机分配到继续使用安慰剂组或每天3次服用120mg的奥利司他组。52周之后，受试者开始维持体重饮食。其中，奥利司他组中的那些人再被随机分配到继续使用奥利司他（每日3次，每次60或120mg）组或使用安慰剂组，又经过一个52周。已服用安慰剂的受试者继续服用安慰剂，结果显示，在第一年末，服用奥利司他的受试者比那些服用安慰剂的受试者减了更多体重（8.76±0.37 vs. 5.81±0.67kg）。在第二年末，每日3次每次服用120mg奥利司他的受试者比那些每日3次每次服用60mg奥利司他或安慰剂组体重反弹更少（分别是3.2±0.45kg，4.26±0.5kg，以及5.63±0.42kg）。

这些研究表明，第一年使用奥利司他与饮食控制联合有明显的体重减轻。在第二年，使用奥利司他的人体重反弹趋势更小。此外，用奥利司他也用助于治疗并发症，包括血脂异常[52]。

西布曲明

西布曲明是另一种可以用作治疗肥胖的药物，它是血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂，它能使食欲下降，因此减少食物摄取和减轻体重。

一项多中心的剂量范围相当的研究调查了西布曲明在减重方面的效果[53]。人选受试者（n=1047）被随机分配到服用西布曲明组（1～30mg）和服用安慰剂组。6个月后，观察剂量依赖的减重效果（服用安慰剂减重1.2%；服用1mg西布曲明减重2%，服用5mg减重3.9%，服用10mg减重6.1%，服用15mg减重7.4%，服用20mg减重8.8%以及服用30mg减重9.4%）。

另一项研究调查了西布曲明在减重中的效果，用超低热量的饮食和西布曲明与同样的饮食和安慰剂组对照[54]。在研究开始后6个月，西布曲明组受试者中有86%的人减轻了至少最初体重的5%，而安慰剂组的受试者仅有55%（减轻了至少最初体重的5%）。在第12个月时，西布曲明组有75%的受试者维持至少减重的100%，而安慰剂组有42%达到此水平。

减少和维持体重的西布曲明试验（STORM试验），研究了西布曲明在不食用低热量饮食时对保持体重的效果[55]。在这项试验中，605名肥胖患者在减肥后持续6个月每日服用10mg的西布曲明。这段时间之后，至少减少体重5%的那部分受试者被重新随机分配到继续用西布曲明18个月或服用安慰剂组中。在完成此研究的受试者中，西布曲明组有43%的人保持最初减重的80%以上，然而在安慰剂组，只有16%维持这个水平的减重。

西布曲明的副作用包括口干、头痛、失眠以及便秘，但最重要的是它能使心率每分钟增加4～6次以及使舒张压升高2～3mmHg，因而西布曲明不应用于有冠心病史、心律不齐和心力衰竭病史的患者。虽然一些研究表明可将西布曲明用于肥胖的高血压患者[56,57]，但它必须非常谨慎使用或禁用于不可控制的高血压的患者。而且，对服用西布曲明的患者要定期监测心率和血压。

芬特明

美国有其他食欲减退剂已被认可短期使用。这些药物都作用于中枢神经系统，包括去甲肾上腺素能或血清素能系统。在美国，这些药物中的芬特明，已



经被广泛的长期使用。它是一种肾上腺素能药物。两个应用这个药物的长期试验在进行中[58,59]。有一个随机对照的试验已经实施了36周，经持续或每隔一周进行间断的药物治疗[58]。不过，在药物使用的两组中减重效果相似。药物使用组有20.5%的人体重减轻，而安慰剂组只有6%的体重减轻。另一个持续了6个月的随机试验显示，药物组中12.6%的人体重减轻，安慰剂组中9.2%的人体重减轻[59]。

在减重效果中，单用芬特明的效果是联合使用芬特明和芬氟拉明的一半，但是后者有致心脏瓣膜异常和肺纤维化的严重副作用[60-62]。虽然食品及药物管理局禁止了芬氟拉明的使用，但没有证据牵涉到芬特明[61]，它仍在市场上出现。虽然没有长期毒性的报道，但是也没有长期用药的证据证实。

减重的手术疗法

肥胖不仅在流行，而且人们的体型也变得越来越大。他们中的许多人已经尝试减重很多次而且再三的失败。结果使他们转向通过手术解决他们的困境。国立卫生研究院共识会议[63]确定了一个指导方针，对体重指数在40及以上的没有合并症者，和体重指数在35及以上的存在合并症的肥胖人适合于手术治疗。

已经被用于肥胖人的手术疗法有胃部绑扎、垂直绑扎胃成形术、胃旁路、胆胰旁路。其中，胃部绑扎和垂直绑扎胃成形术是限制性的手术，减少吸收食物的能力。另外两种方法，胃部旁路和胆胰旁路是通过吸收不良达到效果。总之，减重最少的是绑扎术，其次是垂直绑扎胃部成形术，再次是胃部旁路，最多是胆胰旁路。胆胰旁路在美国不被普遍应用，因为它有较大的有害的副作用。其副作用包括严重的腹泻和肝疾病[64,65]。

瑞典肥胖项目研究（SOS）跟踪接受手术患者与接受药物治疗的对照组的结果显示[66]，其中通过垂直绑扎胃部成形术获得的了23% ±10%的体重减轻，而通过胃部旁路手术的有33%±10%的体重减轻[67]。而手术组与药物组相比，葡萄糖水平、脂类和血压方面有更多的好转。8年随访报道指出，虽然脂类改善以及2型糖尿病的发展得到控制，但是血压还是返回到术前的水平[67]。瑞典肥胖项目研究显示，经胃部旁路术10年后体重变化达到25%，经垂直绑扎胃部成形术的为16%，经胃部绑扎的为14%（图21-1）[68]。其中，2010个志愿测试者采用手术，2037个接受普通的药物治疗（匹配对照组），平均随访10.9年，有99.9%的跟踪随访率，对照组中有129人死亡，手术组中有101人死亡（图21-2）[68]。

Adams和同事[69]回顾性研究分析了近年来采用胃部旁路的患者，经过平均7.1年的随访，比基线匹配对照组的死亡率减低了40%，而且心血管病的死亡率也有相似的显著下降。

体重维持

在成功减重之后，维持减重后体重是极其困难的。对于这种现象的全部原因仍不为人所知，然而许多因素看起来与此有关。

首先，低热量饮食的人基础代谢率降低，因此需要更少的热量来维持体重[70]。随着体重减轻的进程，热量的不足少于最初水平。在减重阶段的最后，患者将比开始时代谢率降低。这是因为无脂体重同脂肪一样减轻，而且代谢率与无脂体重直接相关[71]。因此，患者将在减重结束时比他或她开始减重之前需要更少的热量[72]。

第二，随着减重，人们变得更有效率。他们做同样的体力活动需要更少的能量[73]。因此，当减重之后的人返回到之前的体育锻炼中，他或她将在一个正的热量平衡中，因为完成同样的体力工作需要更少的热量。这适用于任何已经减重的患者去增加他或她的体育活动量，而且是显著地增加（对某些人每天额外增加500～700kcal）。

第三，肥胖人的脂蛋白酶水平增加[74]。这种酶能减低循环脂蛋白甘油三酯的水平，并促进游离脂肪酸进入细胞。随着体重的减轻，脂肪组织的脂蛋白酶对于饮食的反应性增加[74,75]，并具有更好的能力来处理甘油三酯。但脂肪细胞的这种对甘油三酯的生理学亲合力使得过去的减重不反弹很困难。

最后，对美味食物有更强的敏感性[76]。虽然对这方面没有充分的研究，但经过一段时间的缺失后，会产生更强的味觉阈限值以及自然摄入的增加[77]。

事实上，伴随着体重减轻的一个普遍的心理学改变是过度自信：认为体重已经减下来了，就可以在没有帮助的情况下维持体重。但很明显事实不是这样。众多研究已经反复指出，患者与治疗团队之间的关系维持越长，成功的可能性越大[78]。不过，在体重达到目标之后，应该通过每日体重监测来小心缓慢地增加热量的摄取。坚持永久的减少热量的摄入是需



0
−10
−20
−30

体重变化(%)

对照组
绑扎术
垂直绑扎
胃旁路术

0 1 2 3 4 6 8 10 15

年

例数

	0	1	2	3	4	6	8	10	15
对照组	2037	1768	1660	1553	1490	1281	982	886	190
绑扎术	376	363	357	328	333	298	267	237	52
垂直绑扎	1369	1298	1244	1121	1086	1004	899	746	108
胃旁路术	265	245	245	211	209	166	92	58	10

图21-1 手术治疗肥胖15年的对照组和手术组体重变化的平均百分数。（*From Ref. 68, with permission.*）

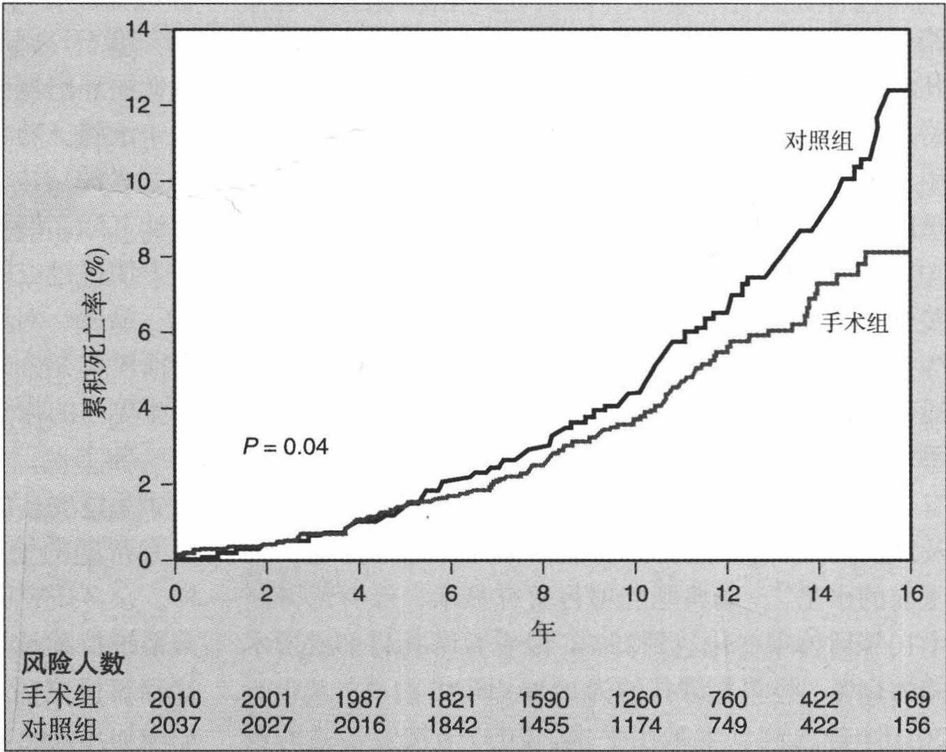


图21-2 瑞典肥胖学科研究中未校正的累积死亡率。接受肥胖手术治疗的受试者（101死亡）的死亡率与对照组的受试者（129死亡）的危险比是0.76。（*From Ref. 68, with permission.*）



要的，因为患者在减重之后，总的能量消耗将会下降。此外，所有在减重期间学习的生活方式改变要继续，包括增加体育锻炼。如果减重药物已经成功并且没有不良反应，那么推荐长期使用，并仔细跟踪随访潜在的不良反应。

减重对于脂类的影响

肥胖的血脂异常是以高水平的甘油三酯、低水平的高密度脂蛋白胆固醇和小而密的低密度脂蛋白颗粒为特点[79,80]。随着体重减轻，甘油三酯浓度下降，高密度脂蛋白胆固醇水平增高，小体积的低密度脂蛋白颗粒变成大而较少引起动脉粥样硬化的颗粒[81,82]。不过，总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平可能在部分人中增高，但不是所有肥胖的人都会如此[83,84]。另一方面，高密度脂蛋白胆固醇水平和高密度脂蛋白胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇比率在肥胖人中显著降低，而甘油三酯水平普遍升高，导致动脉粥样硬化的风险增加[83,85]。已有短期的研究确认了行为疗法、低热量饮食，以及极低热量饮食干预可降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平，增加高密度脂蛋白胆固醇水平和高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇比率，同时降低甘油三酯水平[86–90]。在大多数案例中，无论是那些减去大量体重的患者还是那些减至适当体重的患者，都已经观察到短期的血脂改善。表21-2显示减重对血脂异常重要且有长期的影响。

有一项早期关于减重和血脂异常关系的长期研究中，Hall及其同事[91]评估了低胆固醇饮食在预防冠状动脉疾病和控制高甘油三酯血症的效果，入选有114人，包括90个肥胖者和50个高甘油三酯血症者。在1年结束时，患者体重平均降低10磅，血清胆固醇水平平均降低12.1%，血清甘油三酯水平平均降低17.3%（P=0.01）。其中，最大幅度的体重减轻发生在开始研究后7.4个月。当研究结束时，1年内体重反弹少于4磅的患者其血清胆固醇水平最多减少14.6%，血清甘油三酯减少24.5%。而体重反弹4磅及以上的患者分别减少了8.4%和10.0%。

Mancini[92]及其研究人员关于减重的健康益处的长期研究中，监测了71个肥胖患者的血脂水平，这些患者因过度肥胖以入院患者一样对待，他们接受4～8周的极低热量饮食，之后观察了54个月。研究开始时，他们的平均体重110.1±2.8kg，经过30个月后体重减为97.7±2.4kg，54个月之后体重减为99.9±2.6kg，结果表明这些患者在长期时间成功保持了显著的体重减轻。虽然胆固醇水平无明显变化，但甘油三酯水平明显降低。

Wood及其同事[93]对比了不增加锻炼量只减少能量摄入和增加能量消耗不改变能量消耗对体脂肪的影响，为期1年的随机对照研究，入选体重为理想体重的120%～160%的121人。当研究结束时，参加体育锻炼、饮食控制和对照组平均体脂肪减轻分别是4.1±3.7kg，5.9±4.1kg和0.3±3.3kg（$P \leqslant 0.001$用于两个治疗组）。此外，与对照组相比，体育锻炼者和节食者都减少了相当量的体重（$P \leqslant 0.001$），而节食者比锻炼着减去了更多的体重（$P \leqslant 0.01$）。另外，减重对一些脂类测试值有益，能显著增加高密度脂蛋白胆固醇的水平，并减少总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇的比率以及总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的浓度。

此外，Brolin及其同事[94]评估了减重对38例血脂异常的影响，因为极度肥胖行胃部旁路手术患者可获益。手术后24个月时，患者分为2组，一组减轻了至少超重的50%（1组），另一组却没有（2组）。此外，1组包括26个患者，他们已经减轻了超重的51%～88%，平均64.5%。2组由12个患者组成，他们减轻了超重的20%～47%，平均35.2%。虽然血脂水平在两个组都有改善，但仍有显著差别。当研究结束时，高血脂患者中有32人恢复正常，4人有改善，剩余的2人无变化，虽然这些结果在治疗组没有报道。作者还注意到，随着令人满意减重得以维持，术后胆固醇和甘油三酯水平的大幅减低很可能发生在术前血脂水平明显增高的患者中。

另外，Weintraub及其同事[95]从事的长期体重控制研究中，特别有助于我们理解肥胖患者的脂类水平、减重和体重反弹之间的关系。因为在研究开始、若干个中间点以及在210周时报道了体重和脂类水平。结果显示，参与者获得了190周的强化治疗，包括低热量饮食、体育锻炼和安慰剂或芬氟拉明加芬特明药物治疗。进行了20周的跟踪随访。第54周时出现最大减重点，患者减轻了总体重的15%。同时获得对总胆固醇水平、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇以及甘油三酯方面的显著改善（$P<0.01$）。总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比率也降低了，虽然这个改善没有统计学上的差异显著性。到210周，当患者反弹了部分在研究初期减去的体重，平均总胆固醇水平和低密度脂蛋白胆固醇水平已经较基线水平升高，而甘油三酯和高密度脂蛋白

表21-2	减重对于血脂异常影响的长期研究摘要			
参考（年）研究名称研究对象	患者的数量和特征	研究期限和干预方法	体重变化（kg，除特殊说明）	血脂变化
Hall等（1972）[91]：冠状动脉疾病预防中低胆固醇饮食对高甘油三酯血症影响的评估	140名男性，其中肥胖90人，高甘油三酯血症50人	低脂低热量饮食干预1年	-10磅	TC降低12.1%* TG降低17.3%* *P=0.01
Mancini等（1981）[92]：对减重的医学获益的评估，包括血脂的改善	严重肥胖的成年人71名，保持相对稳定的体重减轻	极低热量饮食干预4～8周，跟踪随访54个月	开始时体重110.0±2.8，54个月时体重99.9±2.6（P<0.005）	单位mmol/L TC初始：4.8±0.3，结束时5.0±0.2（NS） TG初始：2.0±0.2，结束时1.5±0.1（P<0.05）
Wood等（1988）[93]：减少能量摄入和增加锻炼量对体脂量的影响的随机对照研究	超重久坐男性131名，其中47人分入锻炼组，饮食组和对照组各42人	干预1年	锻炼者：-4.0±3.9 节食者：-7.2±3.7 对照者：-0.6±3.7	以mmol/L为单位 TC：锻炼者：-0.25±0.64；节食者：-0.36±0.56；对照者：-0.23±0.65 LDL：锻炼者：-0.25±0.61；节食者：-0.31±0.64；对照者：-0.21±0.67 HDL：*锻炼者：+0.11±0.15；节食者：0.12±0.16；对照组：-0.22±0.11 TC/HDL比值：*锻炼者：-0.62±0.86；†节食者：0.79±0.69；对照者：-0.04±0.84 TG：†锻炼者：-0.16±0.53；‡节食者：-0.27±0.72；对照者：+0.08±0.60 *P<0.01 †P<0.001 ‡P<0.05与对照组相比
Brolin等（1990）[94]：胃旁路手术后减重对血脂异常影响的评估	38人因过度肥胖而采取胃旁路手术的患者在手术时存在脂类水平异常	平均随访29个月	减去过度体重小于50%的患者的体重： 1组：开始：303±53；24个月：251±41 2组：开始：303±53；24个月：251±41	以mg/dl为单位 TC：1组：开始263±40，24个月206±36*；2组：开始253±37，24个月240±22 HDL：1组：开始42±3，24个月55±5；2组：开始36±2，24个月41±5 TG：1组：开始365±275*，24个月150±58*，2组：开始341±216，24个月208±107； *P<0.05，与2组相比
Weintraub等（1992）[95]：长期药物疗法对促进减重的效果和减重对脂类水平影响	肥胖成年人121人	低热量饮食，锻炼，安慰剂或芬特明加芬氟拉明强化治疗190周，随访20周	开始时体重：93.7±1.3，54周时体重（最大平均体重减轻）：79.6±1.5，最后体重：91.4±2.6	以mg/dl为单位 TC：开始198.6±2.9，54周时182.4±3.1*，结束时207.6±6.0（NS） LDL：开始126.0±2.5，54周113.9±2.6，结束时133.6±5.5（NS） HDL：开始45.5±0.9，54周时52.4±1.2，结束时52.3±2.4* TC/HDL比值：开始4.56±0.11，54周时3.69±0.12（NS），结束时4.20±0.19（NS） TG：开始129.8±8.5，54周时89.6±10.7*，结束时109.0±10.2（NS） *P<0.01，与相应基线水平相比
Higgins等（1993）[96]：对Framingham受试人群测定减重对健康影响的纵向流行病学研究	2500名成年人	20年研究，10年为一段	经校正年龄后每年的体重变化： 减重的男子：-0.52±1.14*；恒重的男子：+0.05±1.14；增重的男子：0.60±1.33* 减重的女子：-0.39±0.86*；恒重的女子：+0.16±0.36（NS）；增重的女子：+0.71±1.58*	TC水平以mmol/L为单位，TC水平的变化为经校正年龄后的均值： 减重男子：开始6.1，结束5.9† 恒重男子：开始6.1，结束6.1（NS） 增重男子：开始6.0，结束6.1（NS） 减重女子：开始6.1，结束6.4（NS） 恒重女子：开始5.9，结束6.4（NS） 增重女子：开始5.8，结束6.4（NS） *P<0.001，†P<0.05，相比均无变化

HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；NS，无统计学意义；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯。



胆固醇与低密度脂蛋白胆固醇比率仍无显著改善。虽然平均高密度脂蛋白水平在139周时从最大值下降了57.6±1.6 mg/dl，但跟基线相比仍有（P<0.01）较大改善，这表明一定程度的维持体重是改善高密度脂蛋白胆固醇水平的重要因素，这同减重一样重要。另外，增加和保持锻炼量也可能是提高高密度脂蛋白胆固醇水平的因素。

Framingham调查研究组对2500名受试者进行的减重对健康的影响是研究的一部分，Higgins及其同事[96]思考了减重和总胆固醇水平之间的关系。胆固醇水平的变化对于减重的男人（P<0.05对表格中男子重量组比较）每年减少0.02mmol/L，而对于体重增加或维持不变的男人每年增加0.01～0.02mmol/L。而在减重的女子中，总胆固醇水平每年增加0.03mmol/L，而其他女子每年增加0.05mmol/L。因为如前所述，这项研究没有区分自愿的和疾病相关的非自愿的体重减轻，不可能确定这些胆固醇水平变化对于健康的影响。当研究结束时，心血管病和冠心病在减重男女中的发病率都很高。

对存在糖耐量异常的受试者进行生活方式干预的，两项研究中，这些人体重较基线减轻6%，且甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇改善[27,97]。此外，近期对2型糖尿病的受试者进行生活方式干预的报道，减重9%，且与1年间甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的改善相关（表21-3）[98]。综上所述，减重对血脂的有利影响不仅发生在葡萄糖代谢正常的个人，同样发生在糖耐量异常和2型糖尿病患者中。

由Weintnaub及其同事[95]从事的其余调查研究，可能进一步阐明血脂水平和减重的关系。但与此同时，有一些研究报告的小量变化，不应该防碍减重计划。因为有研究显示，即使血脂水平的轻度改善都与减少心血管病的发病风险有关[99,100]。

表21-3 未来1年血脂变化结果（糖尿病患者的健康活动）

量度	加强生活方式干预	糖尿病患者支持和教育
LDL-C Mean±SE（mg/dl）		
基线	112.2±0.4	112.4±0.6
1年	107.0±0.6	106.7±0.7
变化	−5.2±0.6	−5.7±0.6
HDL-C Mean±SE（mg/dl）		
基线	43.5±0.2	43.6±0.2
1年	46.9±0.3	44.9±0.2
变化	3.4±0.2	1.4±0.1
TG Mean±SE（mg/dl）		
基线	182.8±2.3	180.0±2.4
1年	152.5±1.8	165.4±1.9
变化	−30.3±2.0	−14.6±1.8
美国糖尿病协会LDL-C的目标 <100mg/dl（%）±SE		
基线	37.1±1.0	36.9±1.0
1年	43.8±1.0	44.9±1.0
变化	6.7±1.0	8.0±1.0
降脂药物的使用（%）±SE		
基线	49.4±1.0	48.4±1.0
1年	53.0±1.0	57.8±1.0
变化	3.7±0.8	9.4±0.8

LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯；SE，标准误。

From Ref. 98, with permission.

小结

减重很难成功，更难维持。生活方式的改变是一种选择，但是它经常要靠药物治疗来辅助。此外，手术治疗对于体重指数较大的个体变得更加流行。总之，减重普遍改善了血脂异常的肥胖患者的血脂水平。不过，低的高密度脂蛋白胆固醇水平、高的甘油三酯浓度、小颗粒的低密度脂蛋白胆固醇这三联征较常见，但它们对减重反应良好。

（李 雪 译）

参考文献

1. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al.: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549–1555.
2. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, et al.: The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999;282:1519–1522.
3. National Center for Health Statistics: Obesity still a major problem, new data show. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 10-6-2006. 7-11-2007.
4. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC: Obesity and the environment: Where do we go from here? *Science* 2003;299:853–855.
5. Prentice AM, Jebb SA: Obesity in Britain: Gluttony or sloth? *BMJ* 1995;311:437–439.
6. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, et al.: How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996;143:228–239.
7. National Heart Lung and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—The evidence report. *Obes Res* 1998;6(suppl 2): 51S–210S.
8. Foster GD, Wadden TA, Vogt RA, Brewer G: What is a reasonable weight toss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:79–85.
9. Blackburn GL: Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995;3(suppl 2):211s–216s.
10. Thomas PR: Weighing the Options: Criteria for Evaluating Weight-Management Programs. Washington, DC, National Academy Press, 1995.
11. Pi-Sunyer FX: A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther* 1996;18:1006–1035.
12. Mahoney M: Cognition and Behavior Modification. Cambridge, MA: Ballinger, 1974.
13. Meichenbaum D: Cognitive Behavior Modification. New York: Plenum, 1977.
14. National Heart Lung and Blood Institute: The Practical Guide, Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. 00-4084. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2000.
15. Wadden TA, Foster GD: Behavioral assessment and treatment of markedly obese patients. In Wadden TA, Van Itallie TB (eds): Treatment of the Severely Obese Patient. New York: Guilford, 1992, pp 290–330.
16. Wilson GT: Cognitive behavior therapy: Paradigm shift or passing phase? In Foreyt JP, Rathjen DP (eds): Cognitive Behavior Therapy. New York: Plenum Press, 2003, pp 7–32.
17. Perri MG, McAdoo WG, Spevak PA, et al.: Effect of a multicomponent maintenance program on long-term weight loss. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:480–481.
18. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, et al.: Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: A five-year perspective. *Int J Obes* 1989;13(suppl 2):39–46.
19. Baum JG, Clark HB, Sandler J: Preventing relapse in obesity through posttreatment maintenance systems: Comparing the relative efficacy of two levels of therapist support. *J Behav Med* 1991;14:287–302.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
21. Perri MG, McAdoo WG, McAllister DA, et al.: Effects of peer support and therapist contact on long-term weight loss. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:615–617.
22. Hill JO, Wyatt HR, Phelan S, et al.: The National Weight Control Registry: Is it useful in helping deal with our obesity epidemic? *J Nutr Educ Behav* 2005;37:206–210.
23. Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, et al.: Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med* 1992;327:1893–1898.
24. Centers for Disease Control and Prevention: Dietary Intake of Macronutrients, Micronutrients, and Other Dietary Constituents, USA, 1988-1994, series 11, no 245. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 2002.
25. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Johnson TD, et al.: Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: Four-year results. *Obes Res* 2000;8:399–402.
26. Johnston PK: Vegetarian nutrition; proceedings of a symposium held in Arlington, VA. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1099S–1262S.
27. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344: 1343–1350.
28. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
29. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al.: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–785.
30. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al.: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990;336:129–133.
31. Skov AR, Toubro S, Ronn B, et al.: Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:528–536.
32. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA: A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 1617–1623.
33. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al.: A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074–2081.
34. Foster GD, Wyatt H, Hill JO, et al.: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082–2090.
35. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al.: The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: One-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:778–785.
36. Yang MU, Van Itallie TB: Reducing primary risk factors by therapeutic weight loss. In Wadden TA, Van Itallie TB (eds): Treatment of the Seriously Obese Patient. New York: Guilford Press, 1992:83–106.
37. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA: One year behavioral treatment of obesity: Comparison of moderate and severe caloric restriction and the effects of weight maintenance therapy. *N Engl J Med* 1994;62:165–171.
38. Pi-Sunyer FX: The role of very-low-calorie diets in obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;56:240S–243S.
39. Wing RR: Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: Current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:S547–S552.
40. Pavlou KN, Krey S, Steffee WP: Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1989;49:1115–1123.
41. Wadden TA, Vogt R, Andersen R, et al.: Exercise in the treatment of obesity: Effects of four interventions on body composition, resting energy expenditure, and mood. *J Consult Clin Psychol* 1997;65:269–277.
42. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, et al.: A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997;66:239–246.
43. Harris JK, French SA, Jeffrey RW, et al.: Dietary and physical activity correlates of long-term weight loss. *Obes Res* 1994;2: 307–313.



44. Kayman S, Bruvold W, Stern JS: Maintenance and relapse after weight loss in women: Behavioral aspects. *Am J Clin Nutr* 1990;52:800–807.
45. McGuire MT, Wing RR, Klem ML, et al.: What predicts weight regain in a group of successful weight losers? *J Consult Clin Psychol* 1999;67:177–185.
46. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al.: Effects on diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of low density lipoprotein (LDL) cholesterol. *N Engl J Med* 1998;339:12–20.
47. Bouchard C, Perusse L, Leblanc C, et al.: Inheritance of the amount and distribution of human body fat. *Int J Obes* 1988;12:205–215.
48. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al.: The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;24:1477–1482.
49. Wadden TA, Berkowitz R, Sarwer D, et al.: Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: A randomized trial. *Arch Intern Med* 2001;161:218–227.
50. Heck A, Yanovski J, Calis J: Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20: 270–279.
51. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al.: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998;352:167–172.
52. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al.: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281: 235–242.
53. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al.: Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189–198.
54. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, et al.: Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: A randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999;106:179–184.
55. Hansen D, Astrup A, Toubro S, et al.: Predictors of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity. Results from the European multi-centre STORM trial. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:496–501.
56. McMahon FG, Weinstein SP, Rowe E, et al.: Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002;16:5–11.
57. Sramek JJ, Leibowitz MT, Weinstein SP, et al.: Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: A placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *J Hum Hypertens* 2002;16:13–19.
58. Munro J, MacCuish A, Wilson E, et al.: Comparison of continuous and intermittent anoretic therapy in obesity. *Br Med J* 1968;1:352–356.
59. Williams RA, Foulsham BM: Weight reduction in osteoarthritis using phentermine. *Practitioner* 1981;225:231–232.
60. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al.: Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;28:581–588.
61. Connolly H, McGoon M: Obesity drugs and the heart. *Curr Probl Cardiol* 1999;24:745–792.
62. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al.: Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:609–616.
63. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1992;55:615S–619S.
64. Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, et al.: Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery* 1996;119:261–268.
65. Sugerman HJ, Kellum JM, Engle KM, et al.: Gastric bypass for treating severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:560S–566S.
66. Sjöström L, Larsson B, Backman L, et al.: Swedish Obese Subjects (SOS). Recruitment for an intervention study and a selected description of the obese state. *Int J Obes* 1992;16:465–479.
67. Sjöström C, Peltonen M, Wedel H, et al.: Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000;36:20–25.
68. Sjöström L, Narbro K, Sjostrom CD, et al.: Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741–752.
69. Adams T, Gress R, Smith S, et al.: Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753–761.
70. Bray GA: Effect of caloric restriction on energy expenditure in obese patients. *Lancet* 1969;2:397–398.
71. Nelson KM, Weinsier RL, Long CL, et al.: Prediction of resting energy expenditure from fat-free mass and fat mass. *Am J Clin Nutr* 1992;56:848–856.
72. Heshka S, Yang MU, Wang J, et al.: Weight loss and change in resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 1990;52:981–986.
73. Weigle DS, Sande KJ, Iverius PH, et al.: Weight loss leads to a marked decrease in nonresting energy expenditure in ambulatory human subjects. *Metabolism* 2002;37:930–936.
74. Després JP: Lipoprotein metabolism in visceral obesity. *Int J Obes* 1991;15(suppl 2):45–52.
75. Ong JM, Simsolo RB, Saghizadeh M, et al.: Effects of exercise training and feeding on lipoprotein lipase gene expression in adipose tissue, heart, and skeletal muscle of the rat. *Metabolism* 1995;44:1596–1605.
76. Rodin J, Schank D, Striegel-Moore R: Psychological features of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:47–66.
77. Van Itallie TB, Kissileff HR: Physiology of energy intake: An inventory control model. *Am J Clin Nutr* 1985;42:914–923.
78. Perri MG, Nezu AM, Patti ET, et al.: Effect of length of treatment on weight loss. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:450–452.
79. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, et al.: Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497–511.
80. Krauss RM: Triglycerides and atherogenic lipoproteins: Rationale for lipid management. *Am J Med* 1998;105:58S–62S.
81. Dattilo AM: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328.
82. Eckel RH, Yost TJ: HDL subfractions and adipose tissue metabolism the reduced-obese state. *Am J Physiol* 1989;256(6 pt 1): E740–E746.
83. Kanders BS, Blackburn GL: Reducing primary risk factors by therapeutic weight loss. In Wadden TA, Van Itallie TB (eds): Treatment of the Seriously Obese Patient. New York: Guilford Press, 1992, pp 213–230.
84. Pi-Sunyer FX: Short-term medical benefits and adverse effects of weight loss. *Ann Intern Med* 1993;119:722–726.
85. Pi-Sunyer FX: Health implications of obesity. *Am J Clin Nutr* 1991;1595S–1603S.
86. Follick M, Abrams D, Smith T, et al.: Contrasting short- and long-term effects of weight loss on lipoprotein levels. *Arch Intern Med* 1984;144:1571–1574.
87. Carmena R, Ascaso J, Tebar J, et al.: Changes in plasma high-density lipoproteins after body weight reduction in obese women. *Int J Obes* 1984;8:135–140.
88. Fachnie JD, Foreback CC: Effects of weight reduction, exercise, and diet modification on lipids and apolipoproteins A-1 and B in severely obese persons. *Henry Ford Hosp Med J* 1987;35:216–220.
89. Schieffer B, Moore D, Funke E, et al.: Reduction of atherogenic risk factors by short-term weight reduction. Evidence of the efficacy of National Cholesterol Education Program guidelines for the obese. *Klin Wochenschr* 1991;69:163–167.
90. Wylie-Rosett J, Swencionis C, Peters MH, et al.: A weight reduction intervention that optimizes use of practitioner's time, lowers glucose level, and raises HDL cholesterol level in older adults. *J Am Diet Assoc* 1994;94:37–42.
91. Hall Y, Stamler J, Cohen DB, et al.: Effectiveness of a low saturated fat, low cholesterol, weight-reducing diet for the control of hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1972;16:389–403.
92. Mancini M, Di Biase G, Contaldo F, et al.: Medical complications of severe obesity: Importance of treatment by very-low-calorie diets: Intermediate and long-term effects. *Int J Obes* 1981;5: 341–352.
93. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, et al.: Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 1988;319:1173–1179.
94. Brolin RE, Kenler HA, Wilson AC, et al.: Serum lipids after gastric bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes* 1990;14: 939–950.



95. Weintraub M, Sundaresan P, Schuster B: Long-term weight control study VII (weeks 0–210). *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:634–641.
96. Higgins M, D'Agostino RB, Kannel W, et al.: Benefits and adverse effects of weight loss: Observations from the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1993;119:758–763.
97. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
98. Pi-Sunyer FX, Blackburn GL, Brancati, et al.: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: One-year results of the Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374–1383.
99. Goldstein DJ: Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes* 1992;16:397–415.
100. National Cholesterol Education Program: Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333–1445.

第 22 章

他汀类药物

James M.Mckenney, Peter Ganz, Barbara S. Wiggins 和 Joseph S. Saseen

引言

他汀类药物属于3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A，HMG-CoA）还原酶的抑制剂。它的问世是人类为抗争自己所面临的第一杀手——动脉粥样硬化性疾病所做出的最重要的发明。这项发明早在20世纪70年代就在日本三共公司的Akira Endo医生的实验室完成，当时的第一代他汀类药物称为ML-236B（后来称为美伐他汀和康白丁），是从桔青霉菌中提取出来的[1]。由于在犬身上观察到未明确的“毒副作用”，所以美伐他汀没有得到应用。但是，10年后就在同一实验室研发出另一种他汀类药物即普伐他汀，并进入市场。

基于Endo医生研发的基础，1976年在默克公司工作的科学家们从土曲霉菌中提取出他们的第一代他汀类药物（最初称为咪康唑、红曲米和MK803）。经临床试验证实该种药物具有降低低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇的效果并且安全性较好后，该公司于1987年生产出第一代他汀类药物即洛伐他汀，并投向市场。洛伐他汀和以后研发的其他他汀类药物使动脉粥样硬化性疾病的临床表现明显减少，如冠状动脉事件、脑卒中及血管重建手术，并延长了成百上千万人口的寿命。正如Paul Harvey在芝加哥广播电台播出这条消息时所说的：“现在我们可以说他汀类药物将造福于人类”。关于他汀类药物的概况将在本章做简要回顾。

化学特性

目前在美国市场上有6种他汀类药物，其中3种（洛伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀）是从霉菌中提取出来的，而另3种（氟伐他汀、阿托伐他汀和瑞苏伐他汀）是化学合成的（图22-1）。这些他汀类药物都含有3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）相同的结构部分，即二羟庚烷酸，它能与HMG-CoA竞争结合HMG-CoA还原酶。从霉菌中提取出来的他汀类药物的共同点是，有一个萘酯碱基结构，而与其他的他汀类药物的不同点是，有一个甲基或羟基侧链团。而化学合成的他汀类药物的共同点是，由一个氟化苯基团、一个甲乙基侧链和一个碱基结构构成的5族环或6族环，其环上有1个或2个碳原子被氮原子取代［例如：吲哚环（氟伐他汀），吡咯环（阿托伐他汀）和嘧啶环（瑞苏伐他汀）］，以及侧链团。这些结构成分都参与还原酶的相互作用。这部分内容将在本章的后面论述[2-7]。

氟伐他汀以外消旋复合体形式存在，其中包括1个是有降低LDL胆固醇作用的活性的3R，5S对映体，以及1个无活性的3S，5R对映体。



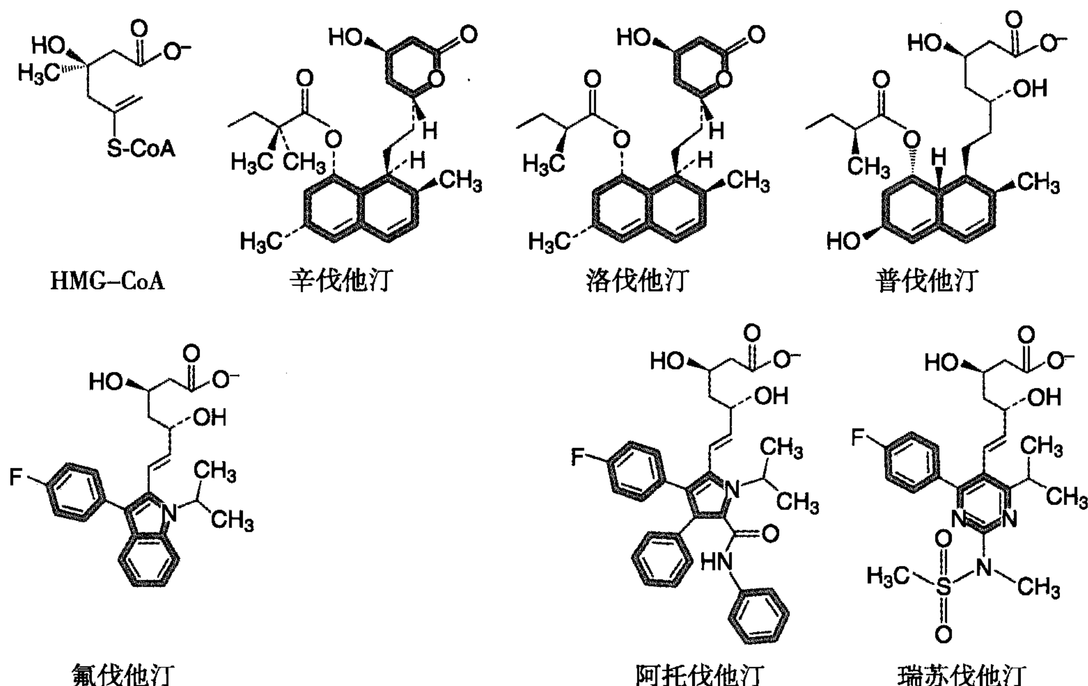


图22-1 他汀类药物的化学结构。HMG-CoA，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A。

药物的作用机制

人体内所有的异戎二稀和固醇，包括胆固醇在内，均是从甲羟戊酸根衍生出来的。而甲羟戊酸根是HMG-CoA的 4个电子还原物，是由HMG-CoA还原酶催化的胆固醇生物合成的前一步。所有他汀类药物都可抑制该步反应，其作用机制是与HMG-CoA竞争性结合HMG-CoA还原酶分子的催化链接区域（图22-2）。各种他汀类药物（二羟庚烷酸基团）（参见图22-1）的HMG-CoA相同部分都能占据HMG-CoA还原酶分子的催化链接区域，并通过O5羟基团链接[8]。他汀类药物是HMG-CoA的竞争性抑制剂，对于HMG-CoA还原酶分子的结合位点，它比HMG-CoA具有更高亲和性的几个折叠区。他汀类药物的抑制常数（*Ki*）为5～44 nM，而HMG-CoA的米歇尔（Michaelis）常数（*Km*）是4μM。一旦HMG-CoA部分是在链接区，他汀类结构的其余部分就发生构型变化，以能最大限度地与HMG-CoA还原酶的氨基酸残基接触和结合。各种结合力都能起作用，如范德华力、氢结合力和两极间相互作用力。对于不同的他汀类药物，这些结合力的数量和强度是不同的，其中部分可描述为抑制的程度和时间的长短，具体体现在降LDL胆固醇水平的有效性上。例如，瑞苏伐他汀与HMG-CoA还原酶形成9个相互结合力，是最强的降LDL胆固醇的他汀类药物。而阿托伐他汀与HMG-CoA还原酶形成8个相互结合力，其降LDL胆固醇的作用强度仅次于瑞苏伐他汀。而霉菌来源的他汀类药物与HMG-CoA还原酶形成6个相互结合力[8]。在一个细胞外系统中，应用纯化的人类HMG-CoA还原酶催化片段实验，表明他汀类药物的绝对降脂作用已经明确。在这些实验中，他汀类药物的浓度要求是能抑制HMG-CoA还原酶的50%的活性（IC_{50}），其中，普伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀和瑞苏伐他汀的浓度分别为44nM、28nM、11nM、8.2nM和3.5～5.4 nM[9-10]。

抑制HMG-CoA还原酶可使肝细胞的胆固醇合成减少、胆固醇总量降低及随后的核转录因子上调，特别是类固醇调节成分蛋白（sterol regulatory element-binding proteins，SREBPs），该核转录因子能增加肝细胞表面的LDL受体（也称B/E受体）的转录。LDL受体与血循环中的LDL和极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）颗粒表面的载脂蛋白B（apolipoprotein B，apoB）和载脂蛋白A（apoA）结合，使它们及其脂质整合为一体后进入肝细胞（图22-3）[11]。当肝细胞通过活化CYP7A1酶（7α羟化酶），将胆固醇转化为胆汁酸后，LDL受体表达也上调，有助于胃肠道吸收食物。

由于人体其他细胞需要应用胆固醇来制造类固醇和其他重要的生物物质。迄今为止，应用他汀类药物降胆固醇的治疗还没有发现引起肝细胞外的全身性不良反应，例如，男科学研究显示，服用他汀类药物的患者，其精子的质、量和功能不受影响，肾上腺激素也不受影响。

人体内的每个细胞都有合成胆固醇的能力，以

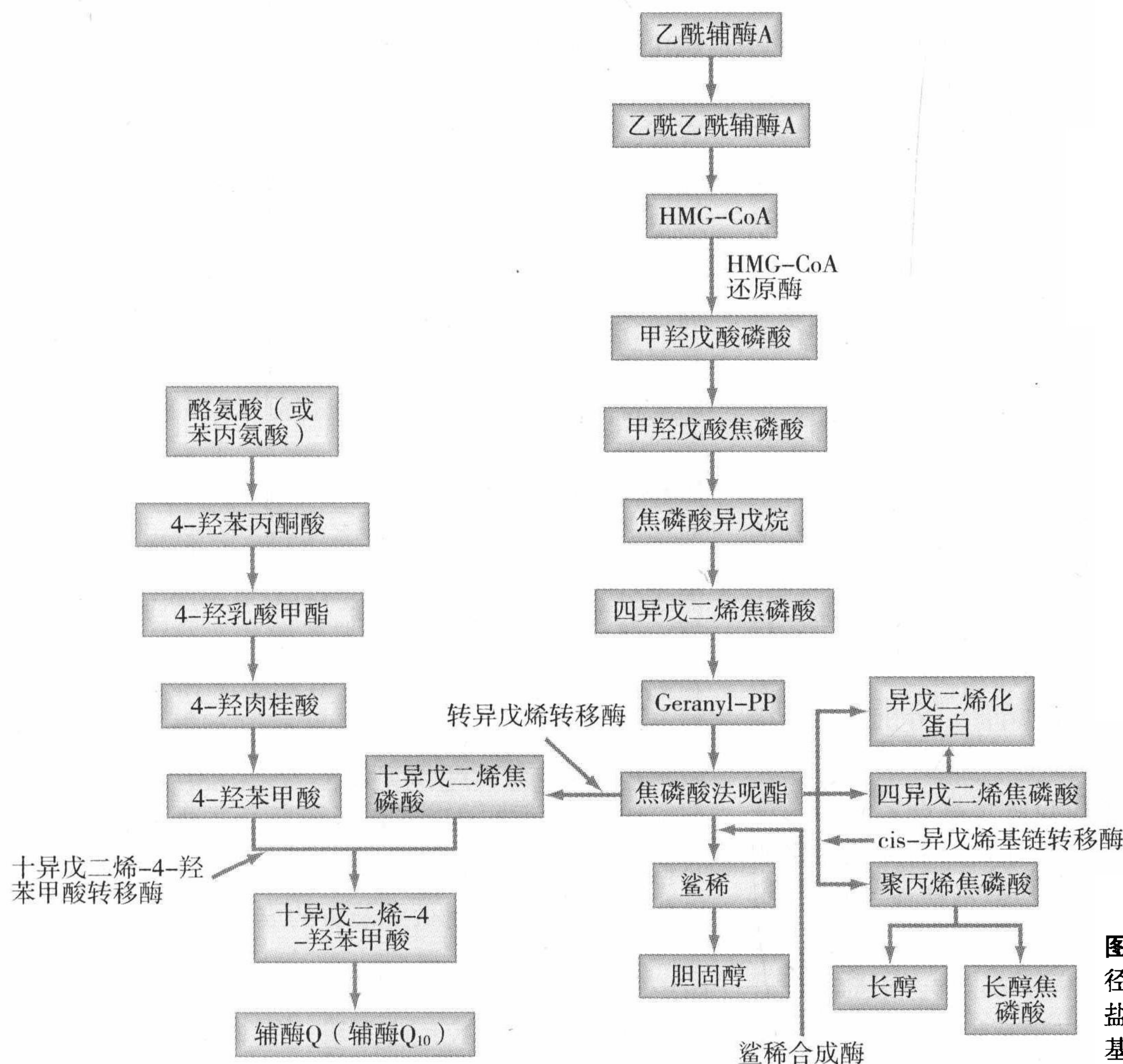


图22-2 胆固醇生物合成的途径。P，磷酸盐；PP，焦磷酸盐；HMG-CoA，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A。

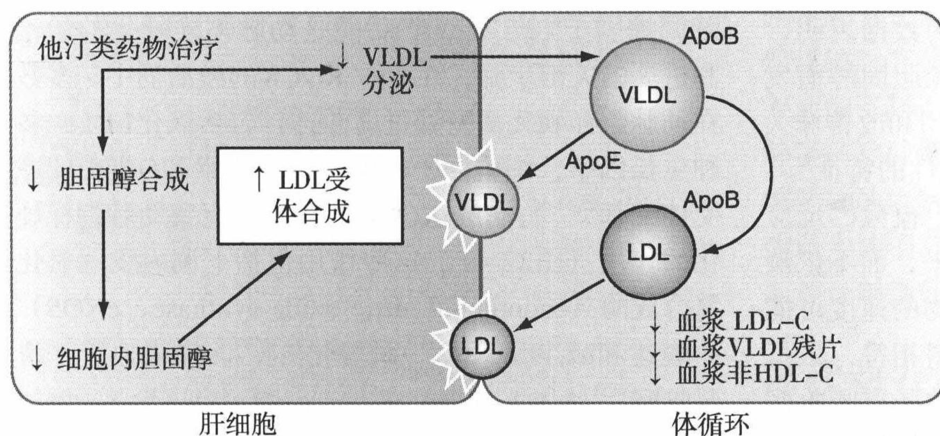


图22-3 他汀类药物的作用机制。他汀类药物可以减少肝胆固醇的生物合成、降低细胞内胆固醇、刺激上调低密度脂蛋白（LDL）受体、减少肝细胞分泌极低密度脂蛋白（VLDL）脂粒及增加非高密度脂蛋白（致密小LDL，VLDL残片）脂粒从体循环中的摄取。Apo，载脂蛋白；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇。

维持细胞膜的稳定性。他汀类药物可以进入这些细胞，中断胆固醇的生物合成过程，干扰正常细胞的功能，这个过程是能想到的。这一假说可以解释这些药物相关的肌细胞毒性。肌细胞的胆固醇合成减少可以导致细胞膜的不稳定性，进而使细胞溶解或破裂，并出现肌病症状。本章的后面重点要讨论药物的不良反应。

除了通过上调LDL受体降低血浆胆固醇水平和从血循环中清除血浆中的LDL和VLDL脂粒外，他汀类药物还可以降低肝脏聚集和分泌VLDL脂粒[12,13]。他汀类药物的抑制作用越强，这种机制对降LDL胆固醇的有效性更重要。由于这一机制，他汀类药物可以降低LDL受体无功能患者的LDL胆固醇水平，例如纯合子家族性高胆固醇血症的患者。

他汀类药物除了能降低胆固醇外，还可降低甲羟戊酸根的产生和其他下游产物（参见图22-2）。例如，长链不饱和有机化合物在脂蛋白合成过程中就起着十分重要的作用；辅酶Q参与电子转运；异戎二稀

参与许多蛋白转位后的修饰，包括细胞壁的增殖，这些产物都受他汀类药物的影响。甲羟戊酸根这些产物降低的程度在临床上十分重要，但争议很大。有些专家认为，他汀类药物的多效性（非LDL胆固醇）相关的这些和其他变化，部分可解释他汀类药物降低冠状动脉危险性的作用；而另一些专家则认为，这些变化可能介导他汀类药物的毒性作用，特别是肌肉系统和其他器官。

降脂以外的作用

虽然已经证实，他汀类药物可以降低心血管病的发病率和死亡率，但他汀类治疗的患者中有近2/3不能减少临床事件的发生率或仅部分挽救生命[14,16]。目前，在决定应用他汀类药物和服用剂量时会考虑血脂浓度[17]。更全面了解他汀类药物降脂以外的生物作用有助于更好地应用他汀类药物并发挥更好的疗效。

基于血浆胆固醇水平和心血管事件之间的高度统计学相关性，已经提出，他汀类药物降低血浆胆固醇的作用是主要的有效机制，但不是唯一的[18]。再者，降胆固醇的治疗并不依赖于对HMG-CoA还原酶的抑制，例如部分理想的冠脉搭桥术和考来烯胺也可以改善心血管预后，提示他汀类药物至少部分是通过降胆固醇起作用的[19,20]。

然而，来自基础研究和临床研究的数据表明，他汀类药物有几个作用并不是通过降低胆固醇而发挥作用的：（1）他汀类药物具有抗炎作用和改善非人类灵长类动物的动脉粥样硬化斑块稳定性的特征[21]；（2）他汀类药物可以降低炎症标志物，血浆C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP）的水平，而不依赖于降胆固醇的幅度[22,23]，其降低炎症产物的速度可能过快而与降脂无关[24,25]；（3）与这些资料相符，依折麦布（Ezetimibe）可通过减少胆固醇的肠道吸收而不是抑制HMG-CoA还原酶来降低胆固醇水平[26,27]，但如单独使用，则不能降低CRP水平[28]；（4）在人类，他汀类药物可以快速改善血管内皮功能，这个作用发生在可检测到血浆胆固醇水平降低之前[29]；（5）逐条比较发现，只有他汀类而非依折麦布可以改善血管内皮功能，同时还可降低血浆LDL胆固醇水平[30,31]；（6）他汀类药物可以逆转LDL胆固醇水平正常的年轻吸烟者的血管内皮功能异常[32]；（7）强化的他汀类药物治疗可逆转冠状动脉粥样硬化[22]和改善临床预后[33]，其与降低CRP和LDL胆固醇的作用相当，但不依赖于CRP和LDL胆固醇的水平。

总之，综合以上证据表明，他汀类药物具有很多有益的作用，而且这些作用与降LDL胆固醇无关。临床上，有关他汀类药物“与降脂以外”的获益认识还不可能被广泛地接受，仍有待于他汀类药物在人体调节的特定分子通路的确认。不过，已提出了几个分子通路[34]。在这些通路中，Rho/Rho 激酶（ROCK）信号通路能被他汀类药物抑制，这一机制已得到最广泛的支持[35-37]。这一内容将在后面做较详细的讨论。

Rho/Rho 激酶信号通路

最近有研究表明，小分子GTP连接蛋白在介导诸多分子功能方面具有重要作用[38]，例如Rho。在哺乳类动物，Rho可分为几个亚型——RhoA、RhoB和RhoC，它们效应序列的氨基酸序列相同，而且分子间的作用靶点似乎也相同[38,39]，所以总称为*Rho. ROCK*，即丝氨酸/苏氨酸激酶，是Rho主要的下游效应物[40-42]。ROCK的两个同功异构体有叠加功能，但它们的分子结构不同[40-43]。ROCK介导的磷酸化作用底物包括细胞骨架和收缩装置的成分[39,43]。

Rho/ ROCK在致动脉粥样硬化中的作用

ROCK通过调控细胞骨架，是细胞黏附、维持细胞形态、细胞收缩和运动、细胞增殖及基因表达的关键调控因子[35,37,44]。这些功能是动脉粥样硬化的始动和进展的关键步骤。在*Rho/ ROCK*的激活剂中，多数在动脉粥样硬化病变处过度表达，包括氧化LDL、各种生长因子、细胞因子、整合素、激素和G蛋白偶联受体配基[37,44-46]。*Rho/ROCK*的激活具有致动脉粥样硬化的作用（图22-4）。这些作用包括下调内皮一氧化氮合成酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）的表达和减少丝氨酸[1177]磷酸化[44,46-49]，增强血管平滑肌收缩[50,51]、加重血管炎症[50,52-55]、增加内皮素-1、增加纤维蛋白酶原激活物抑制物-1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）而同时伴有组织型纤维蛋白酶原激活物（tissue plasminogen activator，t-PA）的减少[57,58]、上调内皮组织因子表达[59]、增加血管紧张素受体-1密度[60]和血管平滑肌细胞的增殖[61,62]。因此，Rho/ROCK的激活可以诱导许多的动脉粥样硬化特征性功能障碍。

Rho/ ROCK的选择性抑制剂支持该通路在心血管疾病中发挥关键作用

Rho/ ROCK的选择性抑制剂在探讨在体情况下该通路在心血管疾病发病过程中的作用具有十分重要的

意义。Rho或ROCK的选择性抑制可降低血管的白细胞黏附作用[63]、抑制冠状动脉新生内膜的形成和逆转冠状动脉粥样硬化[53,64-66]。此外，还可抑制冠状动脉支架术后新生内膜的形成[67]和预防冠状动脉痉挛[68]、抑制心脏的同种异体移植物的血管病变[69]、预防自发性高血压大鼠的高血压发生[70]、改善心肌梗死后左室重构[71]，及缩小大脑中动脉结扎术后的脑梗死面积[35]。

在人体，盐酸法舒地尔{1-［5-异喹啉］-2-哌可啉，也称HA1077、AT877或埃里纶}，是一种ROCK的选择性抑制剂。日本于1987年就已批准该药在临床上使用，但它抑制ROCK的作用只在最近才得到承认[37,72-75]。对于变异性心绞痛的患者，冠状动脉内使用盐酸法舒地尔可以抑制冠状动脉的痉挛[76-78]。对于高血压患者，上臂输注盐酸法舒地尔可以降低前臂血管的阻力，而且对于吸烟的患者其作用强度大于健康人群，提示在动脉粥样硬化危险因素存在的情况下，血管的Rho/ ROCK活性增强[79-81]。对于稳定性冠脉病变的患者，盐酸法舒地尔能明显减轻心肌缺血[82,83]，其机制可能是改善了冠脉内皮功能[84]。

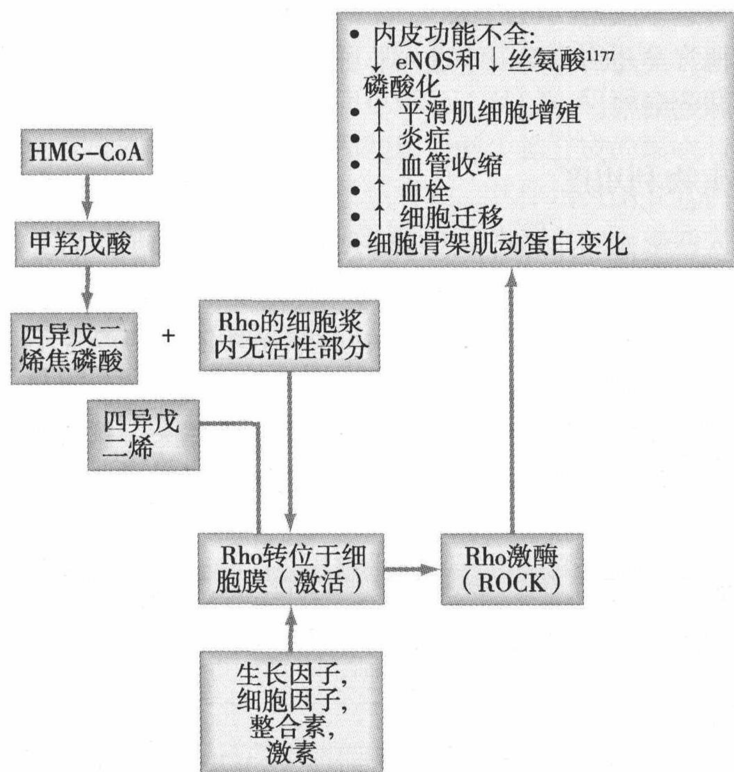


图22-4 Rho/Rho激酶（Rho/ROCK）信号通路。Rho以无活性状态存在于细胞浆。通过香叶酰香叶酰化（异戊二烯化）对Rho进行共价修饰，使Rho转位至细胞膜，从而激活Rho（例如，通过生长因子、细胞因子、整合素和激素激活）。Rho再激活ROCK，引起动脉粥样硬化相关的特征性细胞功能障碍（例如，内皮功能障碍、炎症反应、细胞迁移、血管平滑肌收缩和细胞增殖）。

ENOS，内皮一氧化氮合酶；HMG-CoA，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A；PP，焦磷酸盐。

他汀类药物抑制Rho/ROCK通路的证据

胆固醇生物合成的径路可产生代谢中间体，称为异戊二烯，包括法尼焦磷酸盐（farnesyl pyrophosphate，FPP）和香叶基焦磷酸盐（geranylgeranyl pyrophosphate，GGPP）（图22-5）[35,36,45,46]。FPP和GGPP是细胞间信号分子，可结合到蛋白（异戊二烯）上，并特异激活一组GTP结合蛋白，包括Rho[35,36,45,46]。Rho以失活状态的GDP结合蛋白形式存在于细胞质中，而异戊二烯可把Rho结合到细胞膜上，并在细胞膜上完成有活性的GTP结合状态与无活性的GDP结合状态间的循环。

实验研究已经表明，他汀类药物可通过降低细胞内GGPP的水平来降低Rho/ ROCK活性[35,36,45,46]。这就会减少或甚至完全逆转致动脉粥样硬化细胞功能障碍的绝大多数因素，这些因素在前面已提到过，包括内皮衍生的一氧化氮产物增加，其机制是稳定eNOS mRNA的表达、增加eNOS蛋白表达[35,36,45,46]和增加eNOS 丝氨酸[1177]磷酸化[47,49,85]。此外，他汀类药物抑制Rho/ ROCK信号通路也产生其他有益作用，如减少内皮素-1的产生[56]、抑制血管平滑肌细胞增殖[61]、减轻血管炎症反应[52-55]，及降低血栓形成倾向[57-59]。若适当应用大剂量他汀类药物，可以抑制Rho/ ROCK信号通路，并且已经通过几个种群在体内研究的验证[47,86]，但还缺乏有关是否该剂量他汀类药物可用于临床实践方面的资料。因此，目前尚不知道他汀类药物是否能够逆转动脉粥样硬化的细胞功能障碍特性。依据他汀类药物的生物作用，应该更广泛应用这些药物，并应为研发更有效的他汀类药物和他汀类-ROCK抑制剂的复合制剂创造条件。

药代动力学特征

他汀类药物具有不同的药代动力学特征，这使得它们的临床有效性和安全性有所不同。表22-1列出了一些他汀类药物的药代动力学特征的差异。

内酯形式

他汀类药物中的洛伐他汀和辛伐他汀，以药物前体的形式服用，并以无活性的内酯形式存在，服用后必须要转换成有活性的开链酸形式才能起作用（图22-1和表22-1）。内酯结合形式很容易被酶促反应水解，可能是在肝，也可能在肠道。在体内，他汀

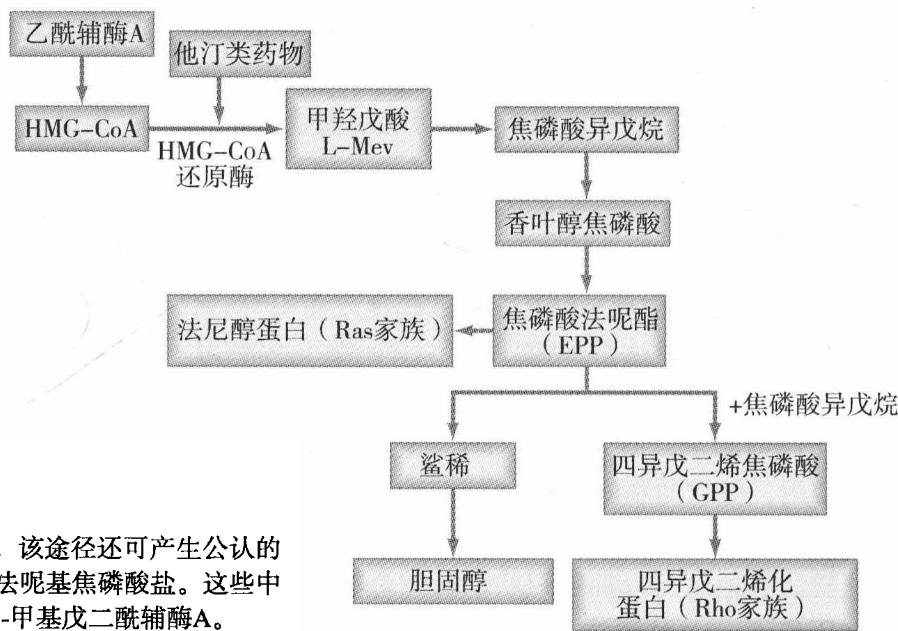


图22-5 胆固醇生物合成途径。除产生胆固醇外，该途径还可产生公认的促动脉硬化活性的中间体，如香叶酰香叶酰化和法呢基焦磷酸盐。这些中间体可激活Rho和Ras信号。HMG-CoA，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A。

类药物前体，可能所有的他汀类药物都处在内酯形式和开链酸形式的平衡状态。内酯形式具有很高的亲脂性，易于弥散穿过细胞膜。

亲脂性

他汀类药物的亲油性或亲脂性也不同。内酯形式的他汀类药物的亲脂性最强，如洛伐他汀和辛伐他汀。他汀类药物的分配系数对数（log *P*）（参见表22-1）反映了它们的亲脂性。由于洛伐他汀和辛伐他汀的开链酸形式，以及氟伐他汀和阿托伐他汀，都有很高的分配系数对数值，所以它们的亲脂性很高[87]。亲脂性越强的他汀类药物，越易跨过细胞膜，并通过被动弥散方式进入肝细胞和非肝细胞。普伐他汀分子的羟基替换物和瑞苏伐他汀分子的甲烷磺胺基团，能使它们的亲水性增强（参见表22-1）。但这种特性的实际意义还不清楚，因为即使是亲水性他汀类药物，如普伐他汀和瑞苏伐他汀，也可通过有机阴离子转运多肽（organic anion transporting polypeptides，OATP）的转运通过肝细胞膜，最多见的有机阴离子转运多肽是OATP1B1[88]。如果不借助转运机制，这些他汀类药物只能限于进入非肝细胞，如血脑屏障和动脉壁细胞。

生物利用度

实际上，他汀类药物经口服后只有很少部分（25%）可以到达体循环中（表22-1）。这可能是合适的状况，因为他汀类药物的体循环浓度与产生不良反应的倾向有关。一般来讲，他汀类药物的生物利用度越高，其不良反应倾向的风险性也越大。氟伐他汀、瑞苏伐他汀和普伐他汀的生物利用度最高，可能

表 22-1 市场上销售的他汀类药物的药代动力学变量（参数）

变量（参数）	阿托伐他汀	氟伐他汀	洛伐他汀	普伐他汀	瑞苏伐他汀	辛伐他汀
药物前体	否	否	是	否	否	是
亲脂性（log *P*）	4.06	3.24	4.30	−0.23	0.13	4.68
T_{max}（h）	1.0～2.0	<1.0	2.0～4.0	1.0～1.5	3.0～5.0	4.0
吸收率（%）	30	98	30	34	40～60	60～80
生物利用度（%）	14	24	<5	17	20	5
蛋白结合率（%）	>98	98	>95	50	88	95
主要 P450 代谢酶	CYP3A4	CYP2C9（较少）	CYP3A4	无	CYP2C（较少）	CYP3A4
体循环活性代谢产物（n）	有（2）	无	有（4）	无	极少	有（3）
肾清除率（%）	<2	<6	10	20	10	13
$T_{½}$（h）	14	<3	2	2	19	1.4～3.0



与它们的低亲脂性有关。然而，即使是低生物利用度的他汀类药物，也可能很容易地跨过细胞膜，因为其亲脂性很高，而且也更易产生不良反应。相反，降低他汀类药物的体循环生物利用度，能够消除它们适当的多效性作用，其机制是减少了它们进入血管和非肝细胞组织的剂量。

肾清除率

他汀类药物口服后，绝大多数是经过肝和胃肠道清除的（>80%），但部分是通过肾清除的。普伐他汀和辛伐他汀的绝大部分就是通过肾清除的，可能与它们的亲脂性较低有关。而阿托伐他汀和氟伐他汀仅有少部分是通过肾清除的（参见表22-1）。对于严重的慢性肾病患者（如估测的肾小球滤过率<30 ml/min），他汀类药物的肾清除率极低。

清除半衰期

他汀类药物的清除半衰期不同，洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀的清除半衰期为1～3h，阿托伐他汀和瑞苏伐他汀的清除半衰期为14～19h（参见表22-1）。他汀类药物的清除半衰期越长，还原酶的抑制时间也越长，且LDL胆固醇降低的程度就越大。因此，抑制胆固醇生物合成的影响与他汀类药物清除半衰期长短有关。其作用机制是它们能降低血循环中的脂蛋白浓度，而脂蛋白的半衰期大约在2～3d。基于此，所有的他汀类药物都是每日服用一次。口服的最佳时间是晚上，恰在胆固醇生物合成的高峰前。若早晨服用洛伐他汀时，其降低LDL胆固醇的疗效略逊，而如果一日服用两次时，其疗效略强，特别是在剂量40～80 mg/d时[5]。这些差异是适度的，可能没有临床意义。若患者愿意在早上而不愿意在晚上服用，也是可以接受的，这有利于鼓励患者对治疗的依从性。

代谢

亲脂性他汀类药物可以转换为亲水性的盐类，并可与葡萄糖苷酸结合从机体清除。辛伐他汀和洛伐他汀是通过细胞色素P450 3A4（CYP3A4）酶代谢的（参见表22-1）。该酶系统十分重要，因为大多数药物是该酶的抑制剂或作用底物，而且还可促进药物间的相互作用，以及提高血药浓度。表22-2列选出了与他汀类药物间相互作用的某些药物。阿托伐他汀也是经细胞色素酶P450 3A4代谢的，但是程度较小。氟伐他汀和瑞苏伐他汀中的10%左右主要是通过CYP2C9代谢的，而普伐他汀不是通过细胞色素酶P450系统代谢的[9]。氟伐他汀和瑞苏伐他汀中的大部分都是以原型的母体化合物形式从体内清除的，其机制是通过转运蛋白介导的分泌方式经过胆汁从肝分泌到粪便和尿液中。

开链酸式他汀类药物是通过葡萄糖醛酸苷结合及随后的内酯化代谢的[89]。而内酯化的他汀类药物可以通过酯酶转换为开链酸式他汀类药物，并进一步代谢排泄到胆汁和尿液中，或直接通过细胞色素P450酶系统代谢。他汀类药物或代谢产物通过转运蛋白排泄到胆汁和粪便中，这些转运蛋白包括有机阴离子转运多肽OATP1B1和耐多药相关蛋白-2（multidrug resistance-associated protein-2，MRP-2）。

药物间的相互作用

他汀类药物与CYP3A4的相互作用

抑制CYP3A4酶的药物可以干预阿托伐他汀、辛伐他汀和洛伐他汀的代谢，使他汀类药物的浓度—时间曲线下的面积增加和C_{max}增大。抑制CYP3A4酶的主要药物有唑类抗真菌剂（除外氟康唑）、大环内酯物抗生素（除外阿奇霉素）、人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂、抗抑郁药和葡萄柚汁（参见表22-2）[90]。利托那韦（Ritonavir）、伊曲康唑和酮康唑是CYP3A4的强抑制剂，已有报道可增加他汀类药物的浓度—时间曲线下的面积达20倍。相反，当氟伐他汀或普伐他汀与伊曲康唑合用时，其增加的浓度—时间曲线下的面积可忽略不计。非二氢吡啶类钙通道阻滞剂（如地尔硫䓬和维拉帕米）也是CYP3A4系统的抑制剂，也可增加辛伐他汀和洛伐他汀的浓度—时间曲线下的面积（但阿托伐他汀不能）；而二氢吡啶类钙通道阻滞剂（如氨氯地平和硝苯地平）没有该作用。绝大多数情况下，药物间的相互作用如表22-2所示，可使他汀类药物的浓度—时间曲线下的面积和（或）C_{max}增大2倍或2倍以上，从而使患者存在高风险的药物浓度相关毒性。当经CYP3A4代谢的他汀类药物和该系统抑制剂同时给予时，横纹肌溶解现象就会经常发生。

一般来讲，阿托伐他汀受CYP3A4抑制剂影响的程度比洛伐他汀和辛伐他汀要小，因为阿托伐他汀的代谢率较低[88]。

CYP3A4选择性抑制剂与普伐他汀、氟伐他汀和瑞苏伐他汀之间没有显著的药代动力学作用，因为



表 22-2 选择性及明显与他汀类药物间有相互作用的药物

变量（参数）	阿托伐他汀	氟伐他汀	洛伐他汀	普伐他汀	瑞苏伐他汀	辛伐他汀
主要的P450代谢酶	CYP3A4	CYP2C9 CYP2C8	CYP3A4	无	CYP2C9（较少）	CYP3A4
吡咯类抗真菌药（酮康唑、伊曲康唑、不包括氟康唑）	有	无	有	无	无	有
非二氢吡啶类钙通道阻滞剂（地尔硫䓬、维拉帕米）	罕见情况	无	有（最高可增加他汀类药物的血药浓度4倍）	无	无	有（最高可增加他汀类药物的血药浓度4倍）
胺碘酮	没有报告	无	有	无	无	有
环孢素	有	没有报告	有	有	有	有
大环内酯类抗生素（红霉素、克拉霉素、不包括阿奇霉素）	无	无	有	无	无	有
吉非贝奇	没有报告	无	有	有	有	有
非诺贝特	没有报告	没有报告	没有报告	无	无	无
HIV蛋白酶抑制剂（茚地那维、奈非那韦、利托那韦、沙奎那维；但茚地那维的抑制作用较弱）	有	无	有	无	无	有
华法林	无	无	有	无	有	有
抗抑郁药（氟西汀、氟甲沙明、萘法唑酮、舍曲林；不包括帕罗西丁和文拉法辛）	有	无	有	无	无	有

HIV，人类免疫缺陷病毒。

CYP3A4在清除这些他汀类药物方面无明显作用。

新鲜或冰镇葡萄柚汁可以增加洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀的血药浓度—时间曲线下面积和（或）C_{max}，因为葡萄柚汁对肠壁CYP3A4介导的代谢有抑制作用[91-93]。但是，普伐他汀和瑞苏伐他汀的药代动力学不受影响。这种抑制作用是剂量依赖性的，并随着葡萄柚汁的容量增加而增大。有作者报道，每天饮一杯葡萄柚汁（200ml）可增加辛伐他汀的血药浓度—时间曲线下面积2～4倍，若增加饮量至每天＞1夸脱，可增加该面积10倍以上。若晚上服用洛伐他汀或辛伐他汀，而早晨饮用一杯葡萄柚汁，则临床上不会影响他汀类药物的浓度—时间曲线下的面积[94]。葡萄柚汁中具有抑制作用的主要成分是6'，7'-双羟基佛手柑素（6'，7'-dihydroxybergamottin）[95]。橘子汁中不含有这种成分，也未见有关橘子汁与CYP3A4相互作用方面的报道。此外，有关其他柑橘类的植物汁是否能增加他汀类药物的血药浓度知之甚少。

若患者服用一种通过CYP3A4代谢的他汀类药物，而需要用CYP3A4抑制剂来治疗时，可能有几种选择：首先，对该患者选用一种不抑制CYP3A4的药物，例如，应用抗真菌药物氟康唑或抗生素阿奇霉素可能是最佳选择。其次，如果只是短期应用潜在具有相互作用的药物治疗，则只要患者没有心血管疾病或心血管疾病病情稳定的话，他汀类药物治疗是安全的[96]。最后，不受CYP3A4抑制的他汀类药物，如普伐他汀、氟伐他汀和瑞苏伐他汀，可以替换被CYP3A4影响的他汀类药物，以便协同使用抑制CYP3A4的药物。

他汀类药物与CYP2C9的相互作用

在抑制CYP2C9的药物中，有奥美拉唑、甲苯磺丁脲、西咪替丁、氟伏沙明和吡咯类抗真菌药（参见表22-2）。理论上讲，这些药物应该影响氟伐他汀的代谢，但临床上几乎没有有关这些抑制剂与氟伐他汀间十分重要的药物间相互作用的报告。其中，最明显的例子是氟康唑与氟伐他汀联用，可以明显增加氟伐他汀的血药浓度—时间曲线下面积，但达不到100%[97]。除此，瑞苏伐他汀与氟康唑合用时，瑞苏伐他汀的血药浓度—时间曲线下面积仅略增加。



他汀类药物与OATP1B1的相互作用

干扰OATP1B1的药物可以影响亲水性他汀类药物转运至肝的一个重要机制。某些CYP3A4抑制剂也可抑制这种转运载体，包括大环内酯类抗菌素（克拉霉素）和蛋白酶抑制剂（利托那韦、茚地那韦和沙奎那维）。他汀类药物的其他抑制剂和转运载体是环孢素[98]。环孢素也影响CYP3A4和P糖蛋白。此外，环孢素还能增加绝大多数他汀类药物的血药浓度—时间曲线下面积达2～25倍（除氟伐他汀外）[88]。虽然这些药物间的相互作用还不完全清楚，但抑制OATP1B1可能减少肝对他汀类药物的摄取，因而增加了体循环药物浓度。另外，抑制介导肠液流向的转运载体（如耐多药转运子-1，multidrug resistance transporter-1，MDR-1）可以降低他汀类药物的清除率和增加他汀类药物的生物利用度。无论其机制如何，药物间的相互作用可引起体循环中他汀类药物的浓度显著增加。不过，这种相互作用也可引起降脂疗效的降低（因为肝摄取的药量较少，因而对HMG-CoA还原酶的抑制作用减小）。由于绝大多数服用环孢素的患者也需要抗动脉粥样硬化的治疗，临床医师不得不面对这种挑战。但有两种解决办法可取：小剂量作用强的他汀类药物如瑞苏伐他汀5 mg/d，或大剂量氟伐他汀（80 mg/d），均不与环孢素发生不良的相互作用。对肾移植术后服用环孢素的患者再加用氟伐他汀的长期研究显示，5年随访期中未见有任何肌病的报道[99]。

他汀类药物与贝特类药物间的相互作用

吉非贝奇（Gemfibrozil），但不是非诺贝特，对绝大多数他汀类药物的药代动力学可产生不利影响。贝特类对他汀类药物的血药浓度影响汇总见表22-3。两种药物间的相互作用似乎有几种机制[100]。如环孢素、吉非贝奇干扰OATP1B1介导的他汀类药物转运至肝细胞的过程，从而引起他汀类药物的血浆浓度增加[101]。此外，吉非贝奇还是CYP2C8的一种抑制剂，但这仅仅影响氟伐他汀，而且临床研究显示，吉非贝奇和氟伐他汀间的相互作用没有临床意义。已有研究表明，他汀类药物要经过二磷酸尿苷葡萄糖苷酰转移酶的葡糖醛酸化作用和随后的内酯化[89]。吉非贝奇能干扰这些步骤，因此使有活性的开链酸形式的他汀类药物的血浆浓度增加。所有他汀类药物（除阿托伐他汀和氟伐他汀外）都受这种相互作用的影响（表22-3）。因此，当他汀类药物与贝特类药物联合应用时，选用非诺贝特有助于避免这种不利的相互作用，若选择吉非贝奇，建议使用阿托伐他汀或氟伐他汀。

他汀类药物与华法林间的相互作用

已有研究显示，对于已经给予华法林治疗的患者，加用某些他汀类药物可以略延长凝血酶原时间和出血时间。阿托伐他汀、氟伐他汀和普伐他汀的药物说明显示，还没有发现它们对凝血酶原时间影响的显著临床意义[3,4,6]。这种作用的解释之一是，他汀类药物可以取代华法林的血浆蛋白结合位点，尽管还可能存在其他机制。此外，尽管凝血酶原时间仅轻度延长，明显的出血倾向并不常见，但对于服用洛伐他汀、瑞苏伐他汀和辛伐他汀的患者再加用或停用华法林时，仍建议密切监测国际标准化比值（international normalized ratio，INR）[2,5,7]。

调脂作用

他汀类药物降LDL胆固醇的作用

研究数据已明确证明降低LDL胆固醇能降低心血管事件的危险性。对于有冠心病风险的患者，他汀类药物已成为优先选择的一线治疗药物，可以确保疗效。此外，已积累的丰富资料证实了LDL胆固醇“越低越好”的范例，更加强调他汀类药物治疗的地位，因为他汀类药物与其他药物治疗相比较，其降低LDL胆固醇的作用最强。

正如实验研究的结果所提示，在细胞外系统中，他汀类药物抑制HMG-CoA还原酶的作用非常强大（详细内容参见本章前面所述的有关作用机制），不同他汀类药物间降LDL胆固醇的疗效不同。在人体，他汀类药物降LDL胆固醇的疗效与其在细胞外系统中抑制HMG-CoA还原酶的作用强度相关。这项研究结果已在他汀类药物中的瑞苏伐他汀治疗高脂血症的剂量比较试验（Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Does to Rosuvastatin tril，STELLAR）中做了详细评估。该项试验是一项随机的平行群组开放性观察对照试验，入选病例为2431位高胆固醇血症的成年人，因而有足够的统计学样本来比较他汀类药物治疗6周和不同剂量时血脂和脂蛋白变化的临床意义。该项试验在毫克级基础上进行的比较表明，瑞苏伐他汀是最有效的降LDL胆固醇的他汀类药物，其他依次为阿托伐他汀、辛伐他汀和普伐他汀。表22-4列出了对有降脂作用的他汀



表 22-3 苯氧酸类对他汀类药物C_{max}的影响		
他汀类药物	与吉非贝奇	与非诺贝特
阿托伐他汀.	影响较小	没有影响
氟伐他汀	没有影响	没有影响
洛伐他汀	C_{max}增加2.8倍	不能用
普伐他汀	C_{max}增加2倍	没有影响
瑞苏伐他汀	C_{max}增加2倍	没有影响
辛伐他汀	i C_{max}增加2倍	没有影响

Reprinted from Ref. 100, with permission。

类药物的选择比较[103]。其中，瑞苏伐他汀降LDL胆固醇的用药剂量范围为10～40 mg， LDL胆固醇下降率为40%～55%；而阿托伐他汀10～80 mg，LDL胆固醇下降率为37%～51%；辛伐他汀10～80 mg，LDL胆固醇下降率为28%～46%；普伐他汀10～40 mg，LDL胆固醇下降率为20%～30%。

他汀类药物降LDL胆固醇的疗效，也反映在其达到NCEP ATP III的LDL胆固醇治疗目标（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III，NCEP ATP III）的能力上。如用STELLAR作参考，则冠心病或冠心病等危症患者中，为使LDL胆固醇浓度低于100 mg/dl，使用10 mg瑞苏伐他汀、20 mg阿托伐他汀、40 mg辛伐他汀和40 mg普伐他汀的达标率分别为55%、43%、31%和11%[104]。其次，在基线甘油三酯在200 mg/dl或200 mg/dl以上的患者中，使LDL胆固醇和非HDL胆固醇两个指标同时达标的比率在10 mg瑞苏伐他汀组、20 mg阿托伐他汀组、40 mg辛伐他汀组和40 mg普伐他汀组分别为80%、60%、46%和37%。

一项对瑞苏伐他汀在极高LDL胆固醇基线水平（190～240 mg/dl）患者中的治疗反应的分析研究表明，他汀类药物具有强大的降低LDL胆固醇水平的能力，并能达到NCEP ATP III的治疗目标（表22-6）。服用瑞苏伐他汀10mg可使37%的患者达到LDL胆固醇水平＜100 mg/dl的治疗目标，但此值还高于该组人群平均基础LDL胆固醇水平的1/2；若服用瑞苏伐他汀20 mg时，有66%的患者达到该治疗目标，即LDL胆固醇水平＜100 mg/dl。即使是未达到LDL胆固

表 22-4 他汀类药物降脂作用与STELLAR试验结果的比较[103]				
他汀类药物的每日剂量	瑞苏伐他汀	阿托伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀
LDL胆固醇浓度（基础水平187～194 mg/dl）				
10 mg	−46%	−37%	−28%	−20%
20 mg	−52%	−43%	−35%	−24%
40 mg	−55%	−48%	−39%	−30%
80 mg	NA	−51%	−46%	NA
HDL胆固醇浓度（基础水平 50～51 mg/dl）				
10 mg	8%	6%	5%	3%
20 mg	10%	5%	6%	4%
40 mg	10%	4%	5%	6%
80 mg	NA	2%	7%	NA
甘油三酯（基础水平172～187 mg/dl）				
10 mg	−20%	−20%	−12%	−8%
20 mg	−24%	−23%	−18%	−8%
40 mg	−26%	−27%	−15%	−13%
80 mg	NA	−28%	−18%	NA
非HDL胆固醇浓度（基础水平：平均222～230 mg/dl）				
10 mg	−42%	−34%	−26%	−19%
20 mg	−48%	−40%	−33%	−22%
40 mg	−51%	−45%	−35%	−27%
80 mg	NA	−48%	−42%	NA

HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；NA，不能用。

醇＜100 mg/dl的目标，绝大多数患者的LDL胆固醇水平都明显降低，特别在20 mg的剂量组。极少数患者的LDL胆固醇水平降低很少（图 22-6），最常见的原因是患者对治疗的依从性差。这些资料表明，即使是最有效的降LDL胆固醇的他汀类药物，也不可能对所有患者都有效，提示对某些患者应联合用药。

他汀类药物降甘油三酯的作用

他汀类药物也有降甘油三酯的作用，一般来讲，可降低15%～30%（参见表22-4）。他汀类药物降甘油三酯的作用与其降LDL胆固醇的作用类似。通常，降LDL胆固醇强的他汀类药物也有强的降甘油三酯的作用。他汀类药物的剂量越大，甘油三酯的基础浓度越高，甘油三酯浓度的降低也越明显。例如，对于甘油三酯浓度＞250 mg/dl的患者，辛伐他汀的初始剂量20 mg/d时，其降甘油三酯的作用是甘油三酯浓度＜150 mg/dl患者的2倍以上。此外，对于甘油三酯浓度＜150 mg/dl的患者，20～80 mg的辛伐他汀降低甘油三酯的幅度适中且相当缓和；但在甘油三酯浓度150～250 mg/dl和＞250 mg/dl的患者中，辛伐他汀降甘油三酯的作用增强。表22-5列出了对不同甘油三酯浓度的患者服用辛伐他汀的降脂效果[105]。

致动脉粥样硬化性血脂异常

实际上，所有甘油三酯浓度＞200mg/dl的患者都存在致动脉粥样硬化性的血脂异常。血脂紊乱的特点是富含胆固醇的VLDL残存脂粒增加、小分子LDL增加、HDL降低，及脂粒增多。对于这些患者，降低心血管事件危险性的关键并不在于降低甘油三酯的浓度有多少，而在于降低富含胆固醇脂粒的数量和成分。已有研究表明，对于这个目标，他汀类药物的效果最佳。

致动脉粥样硬化性血脂异常患者中的研究显示，脂粒浓度（数量）是动脉粥样硬化性疾病的最密切的独立预测因素，因而减少这种脂粒是降低动脉粥样硬化性疾病危险性的关键[108]。他汀类药物的主要作用机制是清除血循环中的VLDL和LDL脂粒，因而能减少脂粒的浓度。对于所有VLDL的亚级脂粒，不论其大小，以及富含apoC-III的VLDL脂粒，他汀类药物都可清除[107,108]。这些脂粒中的胆固醇和甘油三酯含量均可降低。同样，对于LDL脂粒，其脂粒数量及胆固醇和甘油三酯含量也均可减少，但也有例外。对于致动脉粥样硬化性血脂异常的患者，在治疗前致密小LDL可占总LDL脂粒的50%～70%，他汀类药物可以优先清除这一部分[107-109]。还有一项研究表明，阿托伐他汀可清除44%的致密小LDL脂粒，但仅可清除10%的大分子LDL及总脂粒的31%。相反，致动脉粥样硬化性血脂异常患者常用的另一种处方药——烟酸可以把小分子LDL脂粒转换成大分子脂粒，只能减少14%的这些脂粒数量[107]。应用他汀类药物清除致密小LDL脂粒和减少总脂粒的数量是较好的治疗选择。

他汀类药物对非HDL胆固醇的作用

NCEP ATP III指南提供了治疗动脉粥样硬化相关的血脂异常的简易途径，即推荐对于这些患者首选

表 22-5　辛伐他汀20～80 mg/d时甘油三酯下降值的平均百分比[105]

甘油三酯浓度（mg/dl）	20 mg/d	40 mg/d	80 mg/d
＜150	−12%	−7%	−11%
150～250	−30%	−22%	−25%
＞250	−24%	−29%	−40%

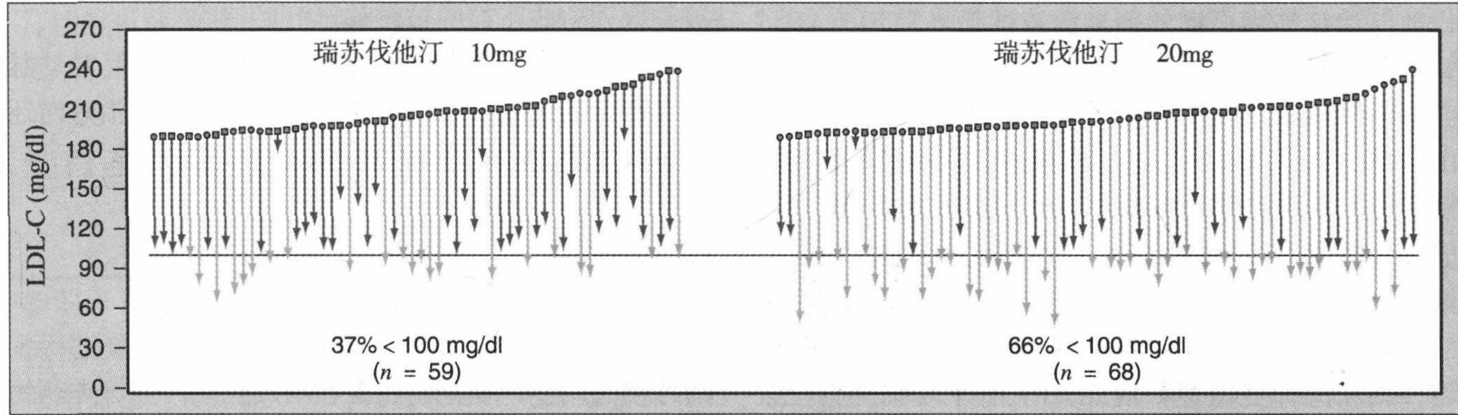


图22-6　在他汀类药物瑞苏伐他汀治疗高脂血症的剂量比较试验中，服用瑞苏伐他汀10 mg（59例）和20 mg（68例）治疗6周后能使低密度脂蛋白（LDL）胆固醇从190～240 mg/dl的基础水平降低。(Data on file, AstraZeneca.)

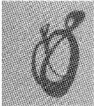


表 22-6 市场上销售的他汀类药物在初始剂量和最大剂量时降LDL胆固醇的作用[2-7]

他汀类药物	初始剂量（LDL胆固醇平均下降值）	最大剂量（LDL胆固醇平均下降值）
阿托伐他汀	10 mg（-39%） 20 mg（-43%） 40 mg*（-50%）	80 mg（-60%）
氟伐他汀	40 mg（-25%） 40 mg bid（-36%） 缓释剂80 mg（-35%）	缓释剂80 mg（-35%）
洛伐他汀	20 mg（-27%）	40 mg bid（-40%）
普伐他汀	40 mg（-34%）	80 mg（-37%）
瑞苏伐他汀	5 mg（-45%） 10 mg（-52%） 20 mg†（-55%）	40 mg（-63%）
辛伐他汀	20 mg（-38%） 40 mg（-41%）	80 mg（-47%）

*若需要使LDL胆固醇浓度降低 45%以上，则初始剂量可用40 mg；
†对于有明显高胆固醇血症（LDL胆固醇浓度>190 mg/dl）的患者，需要强化降脂治疗，初始剂量可用20 mg。LDL．低密度脂蛋白

降LDL胆固醇目标的药物。若患者的甘油三酯浓度为200 mg/dl和＞200 mg/dl时，一旦降LDL胆固醇的目标达到，就应考虑第2个目标的治疗，即降非HDL胆固醇的治疗。其基本原理是，富含胆固醇的极低密度脂蛋白残存颗粒的存在，是动脉粥样硬化相关的血脂异常的主要特征之一，也反映在非HDL胆固醇水平的升高，促使临床医师实施第2个目标的治疗。由于非HDL胆固醇包括LDL胆固醇（和致密小LDL脂粒）和VLDL胆固醇（和残存脂粒），因而非HDL胆固醇可以作为在该类血脂异常患者所遇到的多种血脂异常的较好替代名词。

他汀类药物能有效地降低非HDL胆固醇的水平，对这点并不惊讶，因为已由他汀类药物中瑞苏伐他汀治疗高脂血症的剂量比较试验（STELLAR试验）所验证，如表22-4所示。另在一项类似设计的研究中，使用不同剂量的他汀类药物来取得NCEP ATP III的降LDL胆固醇的目标。据报道，阿托伐他汀能分别降低LDL胆固醇42%和非HDL胆固醇38%，而辛伐他汀分别为36%和32%，洛伐他汀也为36%和32%，氟伐他汀为29%和26%，普伐他汀为28%和26%[28]。

与其降低脂蛋白中的胆固醇含量，如非HDL胆固醇，临床医师更愿意针对apoB来治疗以减少脂粒数量。每个VLDL和LDL脂粒都附着apoB，所以apoB可以作为脂粒数量（浓度）的替代物。他汀类药物能有效降低apoB，其与降低LDL胆固醇的浓度成正比。另一个针对apoB的治疗目标是，对于有2个或2个以上冠心病危险因素的中危患者，应将apoB降至110 mg/dl以下和LDL胆固醇水平降至130 mg/dl以下；而对于冠心病的高危患者，应将apoB降至90mg/dl以下和LDL胆固醇水平降至100 mg/dl以下[17]。

他汀类药物对HDL胆固醇和ApoA-1的作用

一般来讲，他汀类药物可使HDL胆固醇浓度中度升高，这种改变可能十分重要（参见表22-4）。斯堪的纳维亚的辛伐他汀生存研究（Scandinavian Simvastatin Survival Study，4S）资料的分析报告显示，服用辛伐他汀时HDL胆固醇平均升高6%，尽管增加幅度很小，但达到了统计学显著意义上的阳性结果[110]。绝大多数他汀类药物能使HDL胆固醇浓度增加5%～7%，其中，瑞苏伐他汀为8%～10%，且HDL胆固醇浓度的增加幅度与用药剂量间并无强相关性；阿托伐他汀在小剂量时就可增加HDL胆固醇浓度，但随着剂量增加其HDL胆固醇浓度的增加幅度减少（参见表22-4）[17]。

他汀类药物也可通过上调转运蛋白ATP结合盒转运子A1（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1）来升高HDL胆固醇浓度，并释放游离胆固醇至巨噬细胞的表面。还可通过另一个机制减少胆固醇酯从HDL向VLDL和LDL脂粒的转移，其机制是抑制胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）[111]。通过抑制CETP增加HDL胆固醇是否是有益的，还有待证实。不论机制如何，他汀类药物都能降低前β_1-HDL脂粒（新生的HDL）的浓度，提示这些脂粒从巨噬细胞中摄取胆固醇。此外，在服用他汀类药物的患者，α_1-HDL脂粒和α_2-HDL脂粒（成熟的HDL）的浓度增加，表明胆固醇被整合入这些脂粒中被转移至肝后清除[112]。

尽管他汀类药物对HDL的作用较小，但对动脉粥样硬化性血脂异常的患者选用他汀类药物治疗时还应加以考虑。

给药方法

在开始服用他汀类药物前，患者首先要进行生活习惯的调整，如控制饮食和增加运动。他汀类药物最好在每天晚上服用1次，这与夜间胆固醇生物合成的高峰相一致，尽管长效类他汀类药物可以在一天之

内任何时间给予，如阿托伐他汀和瑞苏伐他汀。事实上，早晨和晚上给药在降LDL胆固醇的效果方面的差异很小，喜欢早晨服药的患者，也不会明显降低有效性。还有专家推荐洛伐他汀与食物同时服用，可以提高吸收率，但其他他汀类药物也可与食物同时服用或不同时服用。他汀类药物降LDL胆固醇的疗效可以在治疗2周内显现出来，但最佳的稳定的降脂效果通常在治疗4周后能看出来，而服用阿托伐他汀和瑞苏伐他汀时，降脂疗效在服用6周时才能显示。如果在该段时间达到疗效时，应调整药物剂量。

他汀类药物治疗应该按推荐的初始剂量开始服用。表22-6列出了初始剂量和最大剂量时降LDL胆固醇疗效的比较结果。除非有干扰情况（如药物间的相互作用及以前对他汀类药物的耐受性），初始剂量通常选择较大剂量，以达到“降脂越低越好”的目标。但有例外，在需要显著降低极高LDL胆固醇达到＞40%～50%时，应选择阿托伐他汀40 mg或瑞苏伐他汀20 mg。至少，最新NCEP ATP III指南推荐，LDL胆固醇降低30%～40%时，可使冠心病危险性中度降低[113]。我们的每一步努力应该使患者都达到预期目标，如果不过度的话，就要达到NCEP ATP III的治疗目标。如果初始剂量未能达到LDL胆固醇的降低幅度，他汀类药物的剂量应加倍，从而使LDL胆固醇浓度再多降低5%～7%。

但迄今为止，还未出台明确的指南来确定降LDL胆固醇的安全水平。相关指南出台以前，LDL胆固醇降至50 mg/dl以下时应减少剂量。临床试验已经研究了服用他汀类药物的患者，他们的LDL胆固醇平均降低至62 mg/dl（少数患者降低为40 mg/dl），且在长达2年的治疗中未发生中毒证据[15]。对于老年患者、儿童患者、肾功不全患者和免疫抑制患者，他汀类药物的剂量将在本章后面论述。对于亚洲患者，瑞苏伐他汀治疗可获得比非亚洲患者较高的血药浓度，初始剂量从5 mg开始，可根据需要上调剂量。

他汀类药物对发病率和死亡率的影响

已有对100 000例以上服用他汀类药物的参与试验的患者进行了随机对照的临床事件终点研究。关键试验小结见表22-7和表22-8。这些试验的结果显示，应用他汀类药物治疗时，动脉粥样硬化性血管疾病的各种不良结局都有所下降，包括冠心病死亡率、非致命性心肌梗死、冠状动脉血管成形术、急性冠脉综合征、不稳定型心绞痛、脑卒中、周围动脉疾病、心脏骤停和心力衰竭。他汀类药物不仅可通过减少这些事件来改善患者的生活质量，而且可通过降低总死亡率来延长患者的生命。总死亡率降低在4S研究、缺血性心脏病普伐他汀的长期干预研究（Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease，LIPID）和心脏保护研究（Heart Protection Study，HPS）中都得到了验证[114-116]。

心血管事件降低的程度很明显是可以预测的，而且与较早的人群研究所获得的假说相符，据估计，LDL胆固醇每降低1%，冠心病事件也降低1%。只要看一下随机、双盲对照试验获得的LDL胆固醇变化和冠心病事件（冠心病死亡率和非致命性心肌梗死）的改变，就可证实这种关系（参见表22-7）。当然，获益程度远远超过1%，因为他汀类药物不仅能降低冠心病死亡率、非致命性心肌梗死及初发的心血管事件，而且这些结果常是这些研究的评估指标。这些试验中有14项研究分析，参加试验者有90 056例，主要研究者对每项试验评价了降脂与心血管事件间的关系，其结果甚至更好，服用他汀类药物使LDL胆固醇每降低1%，最初的主要冠心病事件就可下降0.88%[117]。

他汀类药物对已存在血管疾病的患者（二级预防）与只有危险因素的患者（一级预防）同样可降低心血管事件的发病率。当然，二级预防试验中的心血管事件的绝对降低率比一级预防多2～3倍（因为心血管事件的发生率较高），但相对危险性下降率在两级预防中近似。除此，不论是男性还是女性，不管年龄大小，他汀类药物都能降低心血管事件的危险性。实际上，普伐他汀在老年高危患者中的前瞻性研究（Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk，PROSPER）中专门评价了70～82岁老龄患者，研究结果显示，普伐他汀治疗5年后，冠心病事件显著下降19%[118]。胆固醇治疗参试人员合作者也报道了65岁以上及75岁以上老年患者的冠心病事件下降18%[117]。

他汀类药物已被证实能有效降低糖尿病患者的心血管事件，众多研究结果见表22-7。随着糖尿病患者的增多和不断被识别，糖尿病已成为冠心病的危险因素，并已成为NCEP ATP III的治疗目标。事实上，他汀类药物能有效降低糖尿病患者的心血管危险性，这点十分重要。糖尿病患者常有致动脉硬化的血脂异常，LDL胆固醇仅中度升高。尽管如此，对这些

表 22-7 几项主要的他汀类药物的安慰对照、随机双盲临床事件终点试验的汇总表

研究项目	随访时间（年）	患者概况	治疗方案	LDL胆固醇初始浓度（试验结束时浓度）	LDL胆固醇浓度变化	冠心病的变化*	评论
4S[114]	5.4	4444例心绞痛或既往有心肌梗死的成人患者	辛伐他汀 40 mg/d	190 mg/dl（117 mg/dl）	−35%	−34%	总死亡率−30%（P = 0.003）；脑血管病−30%（P= 0.024）
LIPID[115]	6.1	9014例既往有心肌梗死或不稳定型心绞痛病史的成人患者（吸烟患者 10%，糖尿病患者 9%，高血压病患者 42%，肥胖患者 18%）	普伐他汀 40 mg/d	150 mg/dl（112 mg/dl）	−25%	−24%	总死亡率−22%（P= 0.001）；脑血管病−19%（P=0.048）
CARE[170]	5	4159例既往有心肌梗死的成人患者	普伐他汀 40 mg/d	139 mg/dl（98 mg/dl）	−32%	−24%	
HPS[157]	5	20 536例有冠心病、动脉疾病和糖尿病的成人患者（高血压病患者41%，非冠心病患者35%）	辛伐他汀 40 mg/d	132 mg/dl（89 mg/dl）	−32%	−27%	总死亡率−13%（P = 0.0003）；脑血管病−25%（P=0.001）
ALERT[99]	5.1	2102例肾移植患者（吸烟者19%，糖尿病患者19%，高血压病患者 76%）	氟伐他汀 40 mg/d	159 mg/dl（108 mg/dl）	−32%	−35%	主要终点：心源性死亡，非致命性心肌梗死，血管成形术−17%（P=0.139）
ALLHAT-LLT[122]	4.8	10 355例成人患者（吸烟者23%，糖尿病患者35%，高血压病患者 100%，冠心病患者14%）	普伐他汀 40 mg/d	146 mg/dl（105 mg/dl）	−17%	−9%（NS）	脑血管病−9%（P= 0.31）
PROSPER[118]	3.2	5804例成人患者，70～82 岁（吸烟者 26%，糖尿病患者 11%，周围动脉疾病患者 7%，冠心病患者13%，短暂脑缺血发作患者 11%，血管疾病患者 44%）	普伐他汀 40 mg/d	147 mg/dl（107 mg/dl）	−27%	−19%	总死亡率−3%（P = 0.74）；脑血管病或短暂脑缺血发作−4%（P=0.64）；血管事件−15%（P= 0.014）
ASCOT-LLA[14]	3.3	10 305 例高血压病+≥3个危险因素的成人患者（糖尿病患者 25%，吸烟者 32%，脑血管疾病/短暂脑缺血发作患者 10%，周围动脉疾病患者 5%）	阿托伐他汀 10 mg/d	133 mg/dl（87 mg/dl）	−35%	−36%	脑血管病−27%（P= 0.0236）；心血管事件−31%（P=0.0005）；总死亡率−13%（P= 0.1649）
LIPS[190]	3.9	1677例冠脉介入后的成人患者（心肌梗死病史 44%，吸烟者25%，糖尿病患者 14%，周围动脉疾病患者6%）	氟伐他汀 80 mg/d	132 mg/dl（96 mg/dl）	−27%	−31%（P=0.07）	主要终点：心源性死亡，非致命性心肌梗死，血管成形术−22%（P=0.01）



表 22-7 几项主要的他汀类药物的安慰对照、随机双盲临床事件终点试验的汇总表（续）

研究项目	随访时间（年）	患者概况	治疗方案	LDL胆固醇初始浓度（试验结束时浓度）	LDL胆固醇浓度变化	冠心病的变化*	评论
SPARCL[141]	4.9	4731例既往有脑血管病或短暂脑缺血发作的患者及非冠心病患者（吸烟者 19%，高血压病患者 62%，糖尿病患者 17%）	阿托伐他汀 80 mg/d	132 mg/dl（73 mg/dl）	−45%	−35%	初发的致命性和非致命性脑血管病−16%（P=0.03）；脑血管病或短暂脑缺血发作−23%（P=0.001）；出血性脑血管病+66%
CARDS[191]	3.9	2838例糖尿病+1个危险因素且无脑血管病的成人患者（吸烟者 23%，高血压病患者 84%，肥胖患者 37%）	阿托伐他汀 10 mg/d	118 mg/dl（78 mg/dl）	−31%	−35%	脑血管病−48%P=0.001）；总死亡率−27%（P=0.059）；心血管事件−37%（P=0.001）
WOSCOPS[171]	4.9	6595例非冠心病的男性患者（高血压病患者 15%，吸烟者44%，糖尿病患者 1%）	普伐他汀 40 mg/d	192 mg/dl（142 mg/dl）	−26%	−31%	总死亡率−22%（P=0.051）；脑血管病−11%（P=0.37）
AFCAPS/TexCAPS[192]	5.2	6605例非冠心病成人患者，男性HDL 胆固醇<35 mg/dl，女性<40 mg/dl（高血压病患者22%，吸烟者 13%）	洛伐他汀 20～40 mg/d	150 mg/dl（115 mg/dl）	−25%	−40%	冠心病事件−37%（P = 0.001）；心血管事件−25%（P=0.003）

*冠心病死亡和非致命性心肌梗死

HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白



患者，他汀类药物是最佳选择，因为他汀类药物能有效降低致密小LDL脂粒、富含胆固醇的残余脂粒和前面提到过的总脂粒数量。最近，共同阿托伐他汀糖尿病研究（Collaborative Atorvastatin Diabetes Study，CARDS）专门研究了2型糖尿病患者，并表明有37%的相关事件的下降，且由于该项研究的结果充足而提前终止。实际上，终点冠心病事件在3.9年应下降37%，但事实上只随访了1年就达到了这个目标，服用阿托伐他汀治疗18个月，这种差异就有统计学意义[119]。事后分析显示，CARDS研究中老年糖尿病患者（65～75岁）相关危险因素也同样降低38%，其绝对下降率为3.9%，而年轻患者为2.7%[120]。

高血压人群血脂异常的治疗情况类似糖尿病患者。在盎格鲁—斯堪的纳维亚心脏终点试验—降脂治疗支（Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm，ASCOT-LLA）研究中，冠心病事件下降率十分显著，所以试验提前终止，计划5年期的试验，在3.3年就完成。服用阿托伐他汀10 mg治疗使冠心病事件下降36%。此外，冠心病事件的相对危险性下降在试验30天时就很明显，在90天时达到统计学意义[121]。另一项他汀类药物研究的对象是高血压血脂异常的患者，冠心病事件的下降率为9%，无统计学意义[122]。该项试验采用常规护理对照组，试验期间因常规护理对照组的部分他汀类治疗患者的插入和普伐他汀组的部分患者中途退出而受到干扰。其试验结果显示，LDL胆固醇净值只有16%的下降，因此研究人员认为该结果不足以显著降低冠心病事件的发生。该项试验的主要教训是，任何他汀类药物都必须至少能使胆固醇降低某个最低幅度才能显著降低冠心病风险。NCEP ATP Ⅲ建议，LDL胆固醇至少应降低30%～40%。这种最低程度的LDL胆固醇下降就能使心血管危险性达到最大程度的降低。

对于LDL胆固醇＞175 mg/dl的患者，与LDL胆固醇＜135 mg/dl的患者相比较，他汀类药物同样能有效降低心血管危险性。实际上，对治疗前LDL胆固醇＜100 mg/dl的患者，他汀类药物也同样能降低心血管危险性。NCEP ATP Ⅲ指南曾推荐，LDL胆固醇的治疗目标是＜100 mg/dl，事实上，对LDL胆固醇的基础水平＜100 mg/dl的患者，他汀类药物也能明显降低心血管危险性，这点很出人意外但具有十分重要的意义。表22-7列出了所有的研究结果，在有心血管事件高危险性的患者中评估了他汀类药物的疗效，并确保治疗的依从性（未规定LDL胆固醇的固定水平）。课题的试验设计中挑选有明显心血管危险性的患者给予治疗，然后服用他汀类药物（或其他药物），无论LDL胆固醇的水平高低，直到达到LDL胆固醇的严格意义上的降低。这些试验的主要研究人员在表22-7中列出，包括了对这些研究的广泛审查，结论如下："……他汀类药物的治疗目标是，主要达到LDL胆固醇绝对值的显著降低（而不特别要达到LDL胆固醇的靶水平），因为心血管危险性的下降是与LDL胆固醇水平的绝对降低成正比的"[117]。

阳性对照研究试图明确是否能从LDL胆固醇降至较低水平而获得更多益处（参见表22-8）。在所有的患者中，若把降LDL胆固醇效果较好的他汀类药物及剂量与降LDL胆固醇效果较差的他汀类药物及剂量相比较，结果显示，效果较好的他汀类药物能显著减少心血管事件。但无证据显示，更加强化的治疗能有更好的安全性。这些研究中最具挑战性的是普伐他汀和阿托伐他汀评估及抗感染治疗研究（Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy，PROVE IT），该研究对两组患者进行了比较，一组是LDL胆固醇平均浓度为95mg/dl，服用普伐他汀40mg，另一组是LDL胆固醇平均浓度为62mg/dl，服用阿托伐他汀80 mg，研究结果表明，阿托伐他汀组在2年的治疗期间心血管事件相对多降低16%[15]。这些数据促使NCEP ATP Ⅲ推荐，临床医师应该考虑将极高危患者的LDL胆固醇治疗目标定为＜70 mg/dl[113]。

特殊人群

老年人群

任何药物在老年人群中运用时都应该注意，其应用都比年轻人有产生更严重不良反应的可能性。当然有理由这样讲，因为老年人的肾功能和肝功能降低、机体组成成分改变，特别需要服用多种药物治疗。至于他汀类药物，只有有限的资料讨论有关是否老年人存在明显的药代动力学差异，如果存在的话，是否重要。阿托伐他汀的研究资料表明，在老年人群，C_{max}在43%以上，清除半衰期延长约36%[123]。此外，在几项随机临床试验中，在老年人群，他汀类药物治疗的临床益处与年轻人相同。而他汀类药物的相对益处在老年人群中略逊，但绝对危险性下降超过年轻人，因为老年人群有较高的心血管事件发生率。同样，这些试验显示的老年人群中，不良事件无差异性。这项证据支持，他汀类药物用于老年人中



表 22-8 几项主要的他汀类药物的阳性对照、随机双盲临床事件终点试验的汇总表

研究项目	随访时间	患者概况	治疗方案	LDL胆固醇初始浓度（试验结束时浓度）	LDL胆固醇浓度变化	复合终点	评论
PROVE IT-TIMI 22[15]	24个月	4162例急性冠脉综合征的成人患者	普伐他汀40 mg/d与阿托伐他汀80 mg/d的疗效比较	106 mg/dl（普伐他汀40 mg/d为95 mg/dl）（阿托伐他汀80 mg/d为62 mg/dl）	-35%	-16%*（P=0.005）（30天时出现效果，180天时出现明显疗效）	死亡和心肌梗死-18%；总死亡率-28%（NS）
TNT[193]	4.9年	10 001例稳定的冠心病成人患者	阿托伐他汀10 mg/d与阿托伐他汀80 mg/d的疗效比较	182 mg/dl（阿托伐他汀10 mg/d为101 mg/dl）（阿托伐他汀80 mg/d为77 mg/dl）	-24%	-22%†（P<0.001）	主要冠心病事件-20%（P=0.002）；脑血管病-23%（P=0.007）；总死亡率1%（没有差异）
A to Z[172]	6~24个月	4497例急性冠脉综合征的成人患者	辛伐他汀20 mg/d与辛伐他汀80 mg/d的疗效比较	111 mg/dl（辛伐他汀20 mg/d为77 mg/dl）（辛伐他汀80 mg/d为63 mg/dl）	-18%	-11%‡（P=0.5）	总死亡率-21%（P=0.08）；心血管死亡率-25%（P=0.05）
IDEAL[194]	4.8年	8888例稳定的冠心病成人患者	辛伐他汀20 mg/d与阿托伐他汀80 mg/d的疗效比较	121 mg/dl（辛伐他汀20 mg/d为104 mg/dl）（阿托伐他汀80 mg/d为81 mg/dl）	-22%	-16%§（P=0.001）	心血管事件（冠心病事件，脑血管病）-13%（P=0.02）；总死亡率-2%（P=0.81）

LDL，低密度脂蛋白；NS，无显著性。
*死亡，心肌梗死，不稳定心绞痛需住院，再血管化，卒中
†冠状动脉心脏病死亡，非致死性心梗，心脏骤停复苏，致命或非致命性卒中
‡心血管死亡，非致命性心梗，因急性冠脉综合征再次入院，卒中
§冠心病事件：冠心病死亡，非致命性心梗，心脏骤停复苏

是安全有效的，至少与年轻人相同。有些血脂专家存在争议，年龄本身是心血管事件的最重要的危险因素。简单地讲，生存足够长时，不论胆固醇水平多高，都可能成为他汀类药物的治疗对象。例如，有一位70岁老年男性，并不存在危险因素，Framingham评估了10年的冠心病危险性为10%，这正是改变生活方式和可能服用他汀类药物治疗的标准。仅有1个或2个额外危险因素促使同一人面对10年期间20%以上的危险性，这就明确该患者有冠心病危险，需要保证强化的降LDL胆固醇的治疗。因此，临床判断的确要面对老年患者。若患者的生活质量和预后有理由进行预防治疗，以及如他汀类药物不影响与其他药物的联用，则肯定有充足证据支持开始他汀类药物的治疗，临床上适用于70岁以上存在高胆固醇血症或较低HDL胆固醇等危险因素的任何男性和任何女性高血压患者。

儿科患者

全国胆固醇教育计划建议筛选父母有明确的遗传性血脂紊乱，或者有明确的父母或祖父母早发的心血管疾病的家族史的2岁以上儿童和青少年。在无危险因素的儿童检验发现LDL胆固醇水平≥190 mg/dl，或有早发冠心病事件家族史的儿童其LDL胆固醇水平≥160 mg/dl及两个以上危险因素的儿童，应确保治疗目标为LDL胆固醇水平下降至＜130 mg/dl，但是理想值为＜110 mg/dl[124]。生活习惯的改变是该年龄组人群治疗的基础，但对高危儿童患者，可以用药物治疗血脂异常。他汀类药物中的大多数已在儿童和青少年（从8～10岁开始）中作过评估，这些患儿有极高的胆固醇水平，通常存在家族性高胆固醇血症。这些研究尚未检出对青少年男孩和有月经周期的女孩的生长发育和性成熟的不良反应。不过，美国心脏病协会推荐，对10岁以下的男孩和月经开始前的女孩



不用他汀类药物治疗[124]。但目前，除瑞苏伐他汀外，所有他汀类药物都标有儿童使用标记，且都附有美国食品药品委员会（Food and Drug Administration，FDA）批准的处方用药资料，这些资料有针对家族性高脂血症儿童的临床试验证据。有关瑞苏伐他汀的临床研究正在进行中。他汀类药物的选择是个人倾向性问题。对儿童患者，应该选择最低有效剂量。研究表明，洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀的每日最大剂量为40 mg；阿托伐他汀为20 mg；氟伐他汀为80 mg。对于女孩，他汀类药物的选择应该考虑到妊娠，而且对所有儿童和父母亲，应该考虑药物间的相互作用及不良反应的症状。在他汀类药物治疗期间，除了要监测肝和肌肉有关的不良反应外，还应监测儿童的生长发育（身高、体重及体重指数）[2-7]。

肾功能损害

肾功能损害是发生他汀类药物相关肌病的危险因素，特别是对那些主要经肾清除的他汀类药物（参见表22-1）。全国肾基金会已经颁布总指南，对不同程度肾小球滤过率减少患者的他汀类药物使用作出规范[125]。总的来讲，对肾小球滤过率严重下降（＜15 ml/min）的患者，阿托伐他汀是最佳选择，因为该药原型或活性代谢物的清除极少取决于肾清除机制。氟伐他汀是另一种极少经肾清除的他汀类药物，可以作为次选药物，尽管对每日剂量＞40 mg的用药量未在肾功能严重损害的患者中研究过。对其余他汀类药物的处方资料，通常要慎用，并对肾功能中重度损害的患者要密切监测可能的不良事件（特别是肌肉毒性），建议遵循下列参考剂量：瑞苏伐他汀的最大剂量为5～10 mg，洛伐他汀为20 mg，辛伐他汀先从5 mg开始[2-7]。

值得注意的是，在接受定期血液透析的糖尿病患者中，服用阿托伐他汀20 mg/d与安慰剂比较，临床观察4年后没有证据证实心血管危险性下降[126]。在其他肾功能损害的患者所做的他汀类药物治疗的研究正在进行中。

肝功能障碍

对非酒精性脂肪肝病和非酒精性脂肪性肝炎的患者，心血管危险性明显增加，而且是降脂治疗的对象。依据全国血脂协会肝病专家小组的建议，他汀类药物可以安全用于这些患者[127]。这项建议是基于该领域有经验的权威专家的意见，并形成证据基础。该证据包括病例对照研究，这些病例有非酒精性脂肪肝病，肝转氨酶升高，但与正常肝转氨酶病例相比较，他汀类药物并不增加肝病病例肝毒性的危险性[128,129]。例如，有一项队列研究显示，有4.7%的基础肝转氨酶升高的患者，在他汀类药物治疗的6个月期间，其转氨酶升高，而只有1.9%的基础肝转氨酶正常的患者随访6个月出现转氨酶升高，有6.4%的基础肝转氨酶升高的患者有6个月未用他汀类药物。以上证据还包括描述性研究，表明他汀类药物实际上可以改善非酒精性脂肪性肝炎患者的肝组织学变化[130,131]。因此，他汀类药物被认为可改善肝密度（大概与清除肝脂肪有关），降低肝转氨酶水平，以及减轻炎症反应。但是，肝纤维化程度未改善。所以，有必要进行几项较大规模的研究，以证实和扩展这些研究结果。全国血脂协会肝病专家小组建议，临床医师对接受他汀类药物的治疗期间，要对黄疸、全身不适、乏力、嗜睡及其他相关症状的患者提高警惕。肝毒性的证据有黄疸、肝大、间接胆红素水平增加以及凝血酶原时间延长。

非传统用途

慢性肾病和肾保护

他汀类药物有肾保护作用吗？这个问题的答案还不清楚，需要等待正在进行的随机临床试验的结果宣布。因此，期望得到的证据能支持阳性答案。希腊阿托伐他汀和冠心病评估（Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation，GREACE）研究的事后分析报告显示，接受阿托伐他汀治疗3年的患者肌酐清除率提高12%，而未接受他汀类药物治疗的常规护理患者肌酐清除率下降5%。在肌酐清除率最低和阿托伐他汀剂量最大的患者，阿托伐他汀治疗后肌酐清除率提高值也最大[132]。同样方式，胆固醇和复发事件（Cholesterol and Recurrent Events，CARE）研究的事后分析显示，随访5年，与安慰剂组比较，普伐他汀治疗的患者肾功能下降较慢，其中获益最大者是基础肾功能损害最严重的患者[133]。最后，观察了10 000例以上接受开放标记的瑞苏伐他汀5～40 mg/d，观察时间3.8年，结果表明肾小球滤过率未改变或有改善[134]。这些结果与动脉粥样硬化程度的进展减缓或停止相一致，并已在其他研究中也用了他汀类药物治疗，提示他汀类药物可能有助于保护动脉粥样硬化性血管病高危患者的肾功能。

众多血脂专家认为，慢性肾病应该作为冠心病风险的等危症，因为慢性肾病与动脉粥样硬化血管病和血管事件的高危险性之间呈强相关性。但是，还不清楚是否对慢性肾病患者进行降脂治疗可以降低心血管危险性。最新有一项病例对照研究分析了1574例成人肾移植受体患者，发现服用他汀类药物治疗的患者与未治疗的患者相比较，治疗的患者死亡率降低24%，校正基础血浆胆固醇水平、年龄及肾移植年限后有统计学意义[135]。此外，还有一项随机、双盲试验比较了他汀类药物治疗组与非他汀类药物治疗组的结果，发现对终末期肾病患者进行他汀类药物治疗，患者总死亡率显著下降32%，心血管死亡率下降37%[136]。另外，有一项5年期的随机试验，入选对象为2102例肾移植患者，结果表明与安慰剂组比较，氟伐他汀40 mg/d可以降低冠心病死亡率和非致命性心肌梗死发生率（但未作介入治疗，也不是总死亡率）[99]。最近的一项研究对象是接受定期血液透析的2型糖尿病患者，分为安慰剂组和阿托伐他汀组，其中阿托伐他汀组服用阿托伐他汀20 mg/d，观察4年，也出现同样结果。主要终点是心源性死亡、非致命性心肌梗死死亡、致命和非致命性脑卒中，与安慰剂组比较无统计学意义（P=0.08），但是心脏性、非致命性心肌梗死和介入治疗综合死亡率显著下降（P=0.03）[126]。这些结果鼓舞人心，但需要在慢性肾病成为冠心病等危症前进行大规模试验来验证，以确定他汀类药物治疗的必要性和强度。直到那时，大概才不适合把慢性肾病危险分层为冠心病等危症。因此，若慢性肾病患者存在血脂异常，实际上这些患者也经常存在血脂异常，应该做危险分层，必要时行降脂治疗。

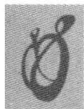
脑血管意外

已有研究表明，他汀类药物具有神经保护作用，包括内皮功能、脑eNOS的调节功能、脑损伤相关的炎症抑制功能的改善及稳定脑血管动脉粥样硬化斑块[137]。此外，他汀类药物还可明显降低冠心病患者的缺血性脑卒中的危险性，因此，美国脑卒中协会推荐，对既往有心肌梗死病史、平均胆固醇浓度较高和已确诊冠心病的患者，给予他汀类药物治疗进行脑卒中的一级预防[138,139]。NCEP ATP Ⅲ指南建议，对有脑卒中和短暂脑缺血发作病史的患者，应该考虑有冠心病的危险性，给予他汀类药物的强化治疗以降低冠心病事件发生率[140]。

最近报告的强化降胆固醇治疗预防脑卒中研究（Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels，SPARCL）的结果首次提供证据，对有脑卒中和短暂脑缺血发作病史但无已知冠心病的患者给予降脂治疗，服用阿托伐他汀4.9年，使LDL胆固醇平均浓度＜61mg/dl，与安慰剂组比较，阿托伐他汀使致命性和非致命性脑卒中发生率下降16%，差异显著[141]。在他汀类治疗组，主要的冠脉事件（心脏骤停后的心源性死亡、非致命性心肌梗死和介入治疗）减少35%（P=0.003）。不过，他汀类治疗组比安慰剂治疗组的出血性脑卒中的发生率增加（55例 vs. 33例）。随后的88例患者的事后多因素回归分析解释为，出血性脑卒中高危患者中有86%的人在入选时就有脑出血病史，而且为高龄男性，被随机分入他汀类治疗组[141a]。虽然以前的流行病学试验报告了较低的LDL胆固醇水平与出血性脑卒中之间有相关性[158,159]，但SPARCL研究人员报告，患者总胆固醇水平、基线或在出血性脑卒中就诊前的LDL胆固醇水平都与出血性脑卒中的高危险性无关，甚至在那些经治疗LDL胆固醇水平＜40 mg/dl的患者中也如此。

另一项针对冠心病患者的大规模临床事件终点试验发现，极少或无证据表明他汀类药物与出血性脑卒中有关。此外，有一项心脏保护研究入选了20 536例冠心病患者，课题设计分为安慰剂组和辛伐他汀组，后者服用辛伐他汀40 mg/d治疗5年，结果表明主要冠心病事件（1820例入选时存在脑血管病且无冠心病的患者，其冠心病事件也同样降低）下降24%，缺血性脑卒中下降30%，而出血性脑卒中无差异[141b]。然而，在该项研究中有3280例在入选时有脑血管病，结果显示，有21例（1.3%）服用辛伐他汀后发生出血性脑卒中，而接受安慰剂的患者中有11例（0.7%）发生出血性脑卒中。除此，在14项随机安慰剂对照临床试验（包括心脏保护研究）中，对入选的90 000例以上的冠心病患者作了分析，这些患者在5年间服用了不同的他汀类药物，结果显示，LDL胆固醇每降低39 mg/dl则主要冠心病事件减少27%，而LDL胆固醇每降低39 mg/dl则缺血性脑卒中下降22%，但出血性脑卒中发生率无差异[117]。

根据目前的治疗指南，对有脑卒中和短暂脑缺血发作病史的患者，应该视为冠心病危险性等同的患者，并要作为强化治疗的对象，通常选用他汀类药物，还要进行生活习惯的改变，使LDL胆固醇水平降至＜100mg/dl[138,139]。除此，SPARCL的研究资料显示，有缺血性脑卒中病史的患者其心血管危险性明



显降低，且脑卒中复发的危险性也下降。对于有出血性脑卒中病史的患者，除心血管危险性降低外，SPARCL研究提示，他汀类药物防止出血性脑卒中的发生多于缺血性脑卒中的趋势。正因如此，在新的证据出现前，对已有出血性脑卒中病史的患者开始给予他汀类药物的治疗前，临床医师应该仔细权衡心血管事件的危险因素，以免增加出血性脑卒中的危险性。不过，患者的基础胆固醇水平，或接受他汀类药物治疗并不是增加出血性脑卒中危险性的因素。

周围动脉疾病

周围动脉疾病是冠心病的危险因素之一，例如，周围动脉疾病的患者是强化降LDL胆固醇治疗的对象，并通过降LDL胆固醇的治疗能降低冠脉事件。不过，有越来越多的证据表明，他汀类药物的治疗也可能改变周围动脉疾病的自然病史，并改善间歇性跛行症状。4S研究的亚组分析显示，辛伐他汀治疗能使间歇性跛行的发生和进展危险性降低38%[142]。适度或强化降脂治疗周围动脉粥样硬化性疾病（Treatment of Peripheral Atherosclerotic Disease with Moderate or Intensive Lipid Lowering，TREADMIL）的研究，是一项随机双盲安慰剂对照试验，主要观察阿托伐他汀对周围动脉疾病引起的间歇性跛行患者的运动能力的影响，共观察12个月。研究结果表明，阿托伐他汀治疗组的患者其无痛步行时间、出现跛行疼痛的时间及运动能力明显改善，但绝对步行时间无改善（从患者开始步行至因出现跛行疼痛而强迫止步的时间）[143]。这些资料提示，对周围动脉疾病患者选用他汀类药物治疗，能使心血管危险性降低，也能改善日常间歇性跛行症状，而且在某些他汀类药物治疗的患者，甚至可阻止周围动脉疾病的发生。

骨质疏松症

有关他汀类药物可以增加骨钙密度和降低骨折率的提议存在争议。离体研究显示，骨形态构建蛋白（Bone morphogenetic proteins，BMPs）的活性增强，特别是BMP-2，它控制成骨细胞的分化和增加骨基质结构蛋白的表达，如胶原I型、骨桥蛋白、骨钙蛋白和骨唾液蛋白[144]。在这些试验中，洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀和阿托伐他汀都能通过诱导BMP-2的表达而增加成骨细胞的数量和新骨的形成达2～3倍。

有关他汀类药物改善骨质疏松症的观点得到几项大规模的病例对照观察研究的支持，这些研究结果显示，服用他汀类药物的人群与不服用他汀类药物的人群相比较，服药的人群其髋部骨折率减少达50%[145,146]。这些观察研究中的某些研究结果还表明，服用其他降脂药物（贝特类）治疗不能降低骨折的危险性。但是，也有其他几项观察研究提示服用他汀类药物治疗的患者，骨折率无差异性[147]。该结果的部分解释是，可能是服用他汀类药物的患者经常去“就医”，所以降低了骨折的危险性，也许他们更可能是体重超重，增加了骨钙密度，因而降低了骨折危险性。

但随机临床试验对他汀类药物对骨质疏松症的有益作用的结论的支持力度不大。有2项安慰剂对照的他汀类药物终点试验的事后分析显示，4S研究选用了亲脂性他汀类中的辛伐他汀，而LIPID研究选用了亲水性他汀类中的普伐他汀，但两项试验的骨折率无差异[144,148]。此外，在唯一一项随机安慰剂对照试验中，观察了626例绝经妇女，她们有较高的LDL胆固醇水平及腰椎骨密度T-score在0.0～-2.5之间，给予阿托伐他汀10～80mg/d，但她们的椎骨和髋骨的骨密度及生物标记物无明显改变[149]。这些结果并不支持他汀类药物能改善骨密度和降低骨折率。除非能有一项设计很好的随机试验能证实他汀类药物的益处，否则他汀类药物还不能被推荐为骨质疏松症的治疗或预防用药。

阿尔茨海默病

阿尔茨海默病即老年性痴呆病，是一种神经退行性疾病，临床表现为认知能力减退、神经精神症状和大脑弥散性结构异常，特征是β-淀粉样物以神经炎斑块的形式沉积和神经细胞内神经纤维缠结积聚，因为这些沉积物是来自细胞骨架微管蛋白的修饰代谢过程，且是非水溶性的。有研究人员推测，胆固醇和类异戊二烯脂类的生物合成需要提供淀粉样多肽，这就可能提供了发生阿尔茨海默病的基质。

胆固醇和阿尔茨海默病相关的大多数证据是来自观察性研究结果。中年人胆固醇水平升高时在老年期可增加阿尔茨海默病的危险性2～3倍[150,151]。相反，服用他汀类药物和其他降脂药物的患者，在将来发生阿尔茨海默病的危险性降低60%～75%[152,153]。实验动物研究的结果显示，高胆固醇食物喂养的动物大脑β-淀粉样物的水平增加，而当从食物中清除胆固醇后，大脑的β-淀粉样物水平明显降低[154,155]。

有一项小规模、概念验证、随机双盲、安慰对照临床试验研究，入选71位阿尔茨海默病患者，经



简易精神状态检查（Mini-Mental State Examination，MMSE）评分为12～28分的患者随机分为治疗组和安慰剂组，其中治疗组服用阿托伐他汀80 mg/d，观察1年，并与安慰剂组比较[156]。研究结果显示，阿尔茨海默病的最初有效指标均明显改善，该评估指标采纳了阿尔茨海默病评估量表的认知子量表（Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale，ADAS-cog）。依据资料证据，阿尔茨海默病专家认为，他汀类药物治疗可能对轻型患者（MMSE评分较高）有益处，这些患者的胆固醇水平＞200 mg/dl，并有$apoE_4$等位基因存在。不过，大多数专家正等待两项大规模临床试验的结果报告，其试验在建议使用该药之前试图验证他汀类药物对阿尔茨海默病的影响。其中一项试验是降胆固醇药物减缓阿尔茨海默病的进展研究（Cholesterol Lowering Agent to Slow Progression of Alzheimer's Disease，CLASP），其中，辛伐他汀组服用辛伐他汀20 mg/d，并与安慰剂组进行比较。另外一项试验是立普妥对阿尔茨海默病的影响（Lipitor's Effect in Alzheimer's Dementia，LEADe），其中阿托伐他汀组服用阿托伐他汀80 mg/d，也与安慰剂组比较。在推荐他汀类药物用于有阿尔茨海默病危险性的患者治疗前，最好等待这些重要试验的结果报告。

安全性

极低LDL胆固醇

随着对降LDL胆固醇强化治疗的重视，遇到的一个问题是降至多少为最低限度？遗憾的是，答案还不清楚。然而在试验过程中观察到，他汀类药物能有效降低LDL胆固醇，通常不会引起肝和肌肉的不良反应，以及其他潜在的副作用。换言之，他汀类药物具有很强的干预胆固醇生物合成的作用，而且在降低LDL胆固醇时不会引起全身的不良反应，不良反应似乎主要与血循环中的他汀类药物的浓度有关。所以，关键问题是，LDL胆固醇应降至何水平时机体的功能和胆固醇代谢过程才会出现功能障碍？

表22-7列出了几项临床试验的治疗过程中LDL胆固醇所降低的最低水平（ASCOTLLA、SPARCL和CARDS试验）；表22-8列出的所有研究也未报告有明显的不良反应。SPARCL研究可能是个例外，结果显示服用他汀类药物的患者发生出血性脑卒中的校正危险比是1.66（参见前面“脑血管意外”部分）[141]。

PROVE IT研究的治疗过程中LDL胆固醇降至最低水平（平均为62mg/dl），对其的事后分析评价了普伐他汀40 mg/d和阿托伐他汀80 mg/d在治疗2年期间，LDL胆固醇水平对不良事件发生率的影响。这些试验结果小结列于表22-9[160]。任何安全性检测均未出现不良反应，即使是对于治疗2年中LDL胆固醇水平＜40 mg/dl的患者。这些安全性检测包括出血性脑卒中、肌肉毒性及因不良反应停用他汀类药物治疗。

LDL胆固醇应降至何水平是安全的？解答这个问题的另一个途径就是遗传性血脂异常的病例。其中，家族性血清β-脂蛋白过少可能就是遗传性血脂异常的例证之一，它是一种罕见的apoB代谢性疾病（1/500是杂合子，1/1 000 000是纯合子），特征是血浆LDL胆固醇浓度低于正常水平的1/4～1/3。在杂合子患者，LDL胆固醇浓度多数＜70 mg/dl，而在纯合子患者要更低（约＜40 mg/dl）[161]。纯合子患者的临床特点是，年轻时脂肪吸收障碍、肝发生脂肪变性和低水平血浆胆固醇，30岁以后直至死前出现进行性神经系统退行性变、色素性视网膜炎和棘红细胞增多症。杂合子患者的临床特点是，通常没有症状，但有低水平血浆胆固醇和低水平apoB，因而发生动脉粥样硬化性疾病的危险性较低，寿命常正常。这种遗传疾病也与止血相关的危险因子的浓度降低有关，这种因子可通过减少血栓形成倾向来降低临床心脏事件发生率[162]。但从机械论上讲，这与他汀类药物治疗中LDL胆固醇降低的程度不完全匹配，血清β-脂蛋白过少提示，对于极高危患者，目前NCEP ATP Ⅲ的LDL胆固醇治疗目标（NCEP ATP Ⅲ）＜70 mg/dl是恰当的，但是LDL胆固醇降至过低（＜40 mg/dl）时可能会产生人们不愿意看到的不良后果。因此，需要进行更多的研究来更好地评价极低LDL胆固醇相关的危险性。

肝

他汀类药物治疗时，丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）升高极少超过正常上限的3倍，常略高于安慰剂治疗的患者。在一项调查报告中，包括35项随机试验，入选74 102位患者，转氨酶水平升高在他汀类药物治疗的患者中为1.4%，而在对照组的患者为1.1%[163]。此外，在另一项调查研究中，包括21项随机试验，入选180 000位患者，观察1年，结果发现他汀类药物治疗的患者中

每年有300/100 000患者出现ALT升高超过正常上限的3倍或3倍以上[164]。

他汀类药物治疗时转氨酶升高可能与用药剂量有关，而与其降LDL胆固醇的作用无关。对于服用小剂量和中等剂量的他汀类药物的患者，只有不足1%的患者发生转氨酶升高，但不超过正常上限的3倍，而在服用大剂量他汀类药物80 mg的患者中有2%～3%发生转氨酶升高超过正常上限的3倍[127]。不过，对每一种他汀类药物开出的处方信息分析来看，他汀类药物降LDL胆固醇的作用与ALT和AST升高之间无相关性（图22-7）。实际上，这种分析显示，最有效的他汀类药物，如阿托伐他汀和瑞苏伐他汀，并不引起转氨酶的明显升高，或许甚至比疗效最差的他汀类药物（氟伐他汀）引起转氨酶的升高值要小。

他汀类药物治疗引起的转氨酶升高也是短暂的。在对180 000位患者的分析资料中，在约90 000位他汀类药物治疗的患者中有300位患者出现转氨酶水平升高超过正常上限3倍以上，仅有100位患者的转氨酶升高呈持续性。这些资料的小结列于表22-10 [164]。这提示在70%的患者自然会发生转氨酶的升高。因此，临床医师对有转氨酶升高的患者在服用他汀类药物治疗时应复查肝功能。

临床上更多关心的问题是，是否他汀类药物能引起严重的肝功能障碍或衰竭[127]。有关对市场上最早生产的他汀类药物（如洛伐他汀）的分析发现有22例肝衰竭的患者，并上报至默克（默沙东）世界范围不良事件数据库和（或）FDA不良事件报告系统（Adverse Event Reporting System，AERS），统计结果表明每114万患者在治疗1年中有1位患者发生肝功能衰竭[164]。另外，1999年全年报告至FDA不良事件报告系统的30例肝衰竭患者，他们都服用了不同的他汀类药物，肝衰竭的不良事件发生率为每100万服用他汀类药物治疗1年的患者中有1位患者发生肝衰竭[165]。还有报告显示，在未服用他汀类药物的人群中，肝衰竭的发生率相同：约每年在每100万未服用他汀类药物的患者中有1位患者发生肝衰竭[166]。因而，可得出2个结论中的之一：①他汀类药物的治疗与肝衰竭之间无相关性；或②肝衰竭的病例代表异质反应，在服用他汀类药物的患者中极少发生。

全国血脂协会他汀类药物安全性评估特别工作组的结论是，FDA应该撤销对肝功能监测的建议，有两个理由：①肝功能监测不可能检出这一罕见事件；②单项转氨酶水平升高患者的识别可能促使专业保健人员停止对患者的治疗。若想让患者避免发生远

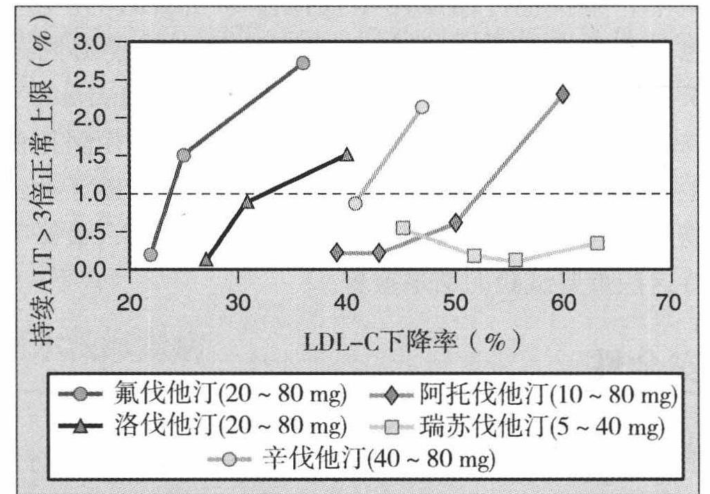


图22-7 他汀类药物在其剂量范围内，可增加ALT超过正常上限的3倍，并降低LDL胆固醇。

表 22-9 普伐他汀和阿托伐他汀评估及抗感染治疗试验（PROVE IT）对服用普伐他汀40 mg/d或阿托伐他汀80 mg/d的患者，依据降低LDL胆固醇的治疗目标进行安全性的百分比分层[160]

	LDL胆固醇（mg/dl）				
安全性评估指标	**80～100**	**60～80**	**40～60**	**<40**	***P*值**
肌炎	0.4	0.6	0.6	0	0.75
CK>10倍正常上限	0	0	0.3	0	0.45
横纹肌溶解	0	0	0	0	1.0
ALT>3 倍正常上限	3.2	3.0	3.2	2.6	0.98
出血性脑卒中	0.4	0.2	0	0	0.12
因不良事件停用他汀类药物	10.2	9.4	9.7	9.7	0.99
死亡	1.1	1.4	1.3	0.5	0.59
脑卒中	0.8	0.9	0.6	1.6	0.32

ALT，丙氨酸氨基转移酶；CK，肌酸激酶；LDL，低密度脂蛋白。



期肝衰竭的危险性，这些患者就可能面临发生心血管事件的极高危险性[167]。

为了解决这个问题，全国血脂协会他汀类药物安全性评估特别工作组建议，对常规监测的患者，要监测肝功能障碍的症状，包括黄疸、不适、昏睡、厌食症和乏力[167]。这些建议列在表22-11。肝病专家咨询特别工作组提出建议，对有症状的患者，应该评价直接和间接胆红素，在无胆道梗阻情况下，与单纯转移酶升高相比较，胆红素是肝损伤的较精确的预测因素。如果连续监测发现转移酶水平超过正常上限的3倍以上，或有症状的患者其直接和间接胆红素升高，就应该停用他汀类药物。但是，如果肝功能检查显示转移酶超过正常上限1～3倍，就不需停用他汀类药物的治疗。此外，若无症状的患者其ALT和AST都超过正常上限的3倍，应该多次复查肝功能，并排除其他原因，再考虑继续给予他汀类药物治疗、减少他汀类药物的剂量或停用他汀类药物的治疗（参见表22-11）。

肌肉

2001年因横纹肌溶解的发生率和相关的死亡率很高，西立伐他汀被从市场上召回。现在，我们所知道的在市场上销售的他汀类药物引起严重肌肉相关的不良反应者十分罕见。依据21项随机临床试验的报告，入选的180 000位患者随访1年，他汀类药物治疗与安慰剂比较，肌病［肌肉症状加上肌酸激酶（CK）升高≥10倍正常上限］的发生率为每年5/100 000位患者，横纹肌溶解的发生率为每年1.6/100 000位患者（安慰剂校正后）[164]。FDA不良事件报告系统的数据库报告的肌病发生率为每100万服用他汀类药物治疗1年的患者中有0.3～2.2位患者发生，横纹肌溶解的发生率为每100万服用他汀类药物治疗1年的患者中有0.3～13.5位患者发生[168]。另外，依据一项大规模行政护理计划所有权数据库的分析资料，能更接近反映肌肉毒性的真实评价结果，住院患者的横纹肌溶解发生率为每10 000服用他汀类药物治疗1年的患者中有0.6～1.2例发生。该资料的小结列于表22-12。在此分析资料中，西立伐他汀相关的报告显示，住院患者的横纹肌溶解发生率为每1万服用西立伐他汀治疗1年的患者中有8.4位患者发生[169]。

他汀类药物的肌肉毒性属一种不良反应，但是对于不同的他汀类药物可能也有不同的严重肌肉毒性反应。依据仅有的大规模随机临床试验报告，普伐他汀治疗5年的19 768位患者中无1例发生横纹肌溶解[115,170,171]。相反，在A～Z试验中，辛伐他汀

表 22-10 280 000位患者随机分为他汀类药物治疗组和安慰剂组，平均随访3年，ALT＞3倍正常上限的患者例数[164]

	他汀类药物治疗	安慰剂治疗	净风险
单次ALT测量值	300	200	100
连续几次ALT的测量值	110	40	70

ALT，丙氨酸氨基转移酶。

表 22-11 推荐给专业保健人员关于肝和他汀类药物的安全性标准[167]

1．对服用他汀类药物和其他降脂药物治疗的患者常规评估时，建议测定肝转氨酶，如果这些转氨酶有异常，需要做进一步检查，以明确肝转氨酶异常的原因
2．直到FDA批准他汀类药物处方信息变化前，基于处方信息和临床判断结果，连贯检测肝转氨酶浓度是恰当的
3．对服用他汀类药物的患者陈述的黄疸、不适、乏力、嗜睡及相关症状，临床医师应当提高警觉，因为这些可能是潜在肝毒性的信号。肝毒性的证据包括黄疸、肝大、间接胆红素升高及凝血酶原时间延长（而不是单纯肝转氨酶的升高）
4．确定肝损伤最有意义的生化指标是直接胆红素和间接胆红素，如果无胆道梗阻的话，这些生化指标比单纯转氨酶更能准确反映肝损伤的预后
5．对于服用他汀类药物的患者，临床医师应该确定有明显肝损伤的客观证据，就应该停用他汀类药物的治疗。并应该寻找病因，如果有适应证，最好让患者就诊胃肠病专家或肝病专家
6．如果患者无症状而单纯转氨酶升高为正常上限的1～3倍时，不需要停用他汀类药物
7．对于服用他汀类药物的患者在作常规评价时，若患者无症状而单纯转氨酶升高＞3倍正常上限，应该反复多次检查转氨酶，如果复查结果还是升高，就应排除其他原因。如果无其他原因，就要依据临床判断，考虑继续服用、减少剂量或停用他汀类药物



（80 mg）治疗2年的2265位患者中有0.1%发生横纹肌溶解[172]。但根据辛伐他汀的处方资料统计，服用辛伐他汀80 mg/d，肌病/横纹肌溶解的发生率为0.5%[7]。

他汀类药物更常见的肌肉相关的不良事件是肌痛，通常有肌肉轻微疼痛、酸痛和乏力。在临床试验中，肌痛可有或无肌酸激酶的升高，服用他汀类药物的患者中约有3%～15%发生肌痛。但临床试验中报告的肌痛常与安慰剂组相同或更轻微[163,164]。尽管与他汀类药物治疗缺乏强相关性，但肌痛的发生是患者（和专业保健人员）停药的最常见原因。

他汀类药物引起骨骼肌毒性的确切机制还不清楚，但似乎与他汀类药物干扰骨骼肌功能有关，可能机制是他汀类药物抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶。他汀类药物主要影响2型（线粒体极少）骨骼肌纤维。这提示他汀类药物可能通过对骨骼肌细胞的作用来体现该类药物的肌肉毒性。有一假说是，他汀类药物能降低骨骼肌细胞的肌膜（质膜）的胆固醇含量，因而引起一些骨骼肌细胞的不稳定，甚至破裂[88]。有一项研究，经微点阵技术检测的基因特性明确的14 500名正常志愿者接受了他汀类药物的治疗，并经极度的（肌肉损伤）运动训练显示，泛蛋白某些通路基因表达上调，主要起蛋白降解的作用[173]。最近，对85位已明确肌病或早期肌病的患者和90位对照患者进行了全基因扫描，这些患者均服用辛伐他汀80 mg/d，结果发现位于12号染色体上的SLCO1B1位点可识别出rs4363657单核苷酸多态性，这种多态性可能是肌病的原因。*SLCO1B1*编码有机阴离子转运多肽（OATP1B1），这种转运蛋白可调节肝对他汀类药物的摄取[173a]。人群中有15%可出现该rs4363657单核苷酸多态性。在那些受累的患者中，他汀类药物不能被肝组织自由摄取，因此使血液中的他汀类药物的浓度升高。此外，在rs4363657单核苷酸多态性的患者，还有其他因素能使血液中的他汀类药物的浓度升高，例如，应用大剂量他汀类药物和药物间的相互作用，且这种相互作用干扰他汀类药物的正常代谢降解，因而增加肌肉毒性的危险性。将来，我们可以通过基因分型来检出SLCO1B1基因多态性，从而对我们给予他汀类药物治疗的患者发生肌病的高危险性保持警觉。直到那时，我们就可识别和抑制能增加肌肉毒性的危险因素，这点十分重要（参见表22-13）。

有些研究人员已经推测，辅酶Q浓度的降低可能引起肌肉毒性。他汀类药物能干扰辅酶Q（也称为辅酶Q10）的形成，它是胆固醇生物合成的副产品（参见图 22-2）。辅酶Q10在线粒体电子转运系统中的细胞能量转换过程起十分重要的作用，这有助于线粒体内膜ATP的合成，以及稳定细胞膜，从而维护细胞的完整性和功能。

由于辅酶Q10包含在LDL脂粒内，所以在他汀类药物治疗时，辅酶Q10的血浆水平也随着LDL胆固醇的降低而下降，因而测定血浆辅酶Q10不是评价他汀类药物对肌肉能量代谢影响的好指标，最好是测定骨骼肌细胞的辅酶Q10浓度。最近有一项研究报告，应用辛伐他汀80 mg治疗时骨骼肌细胞的辅酶Q10浓度下降，但是用阿托伐他汀40 mg治疗时则辅酶Q10的浓度不变，尽管胆固醇水平同样降低，这提示他汀类药物对辅酶Q10的影响可能与药物本身和剂量大小有关[174]。在骨骼肌辅酶Q10浓度下降最多的患者，线粒体呼吸链酶类和柠檬酸盐合成酶的活性也下降。另外，其他几项研究对患者开始服用他汀类药物的剂量作了研究，但不能证实骨骼肌辅酶Q10浓度的下降。但是，动物实验的研究结果与人体不一致。

表 22-12　行政护理计划所有权数据库提供的875 000位服用他汀类药物患者的横纹肌溶解发生率，其中包括42例确诊的横纹肌溶解患者

药物	每年累计患者数	每年每10 000人中发生率（95% CI）
阿托伐他汀	261 567	0.6（0.3～0.9）
氟伐他汀	12 635	1.6（0.2～5.7）
洛伐他汀	26 122	0.3（0.1～2.1）
普伐他汀	64 254	1.1（0.4～2.2）
瑞苏伐他汀	8 213	1.2（0.03～6.7）
辛伐他汀	54 394	0.6（0.1～1.6）
西立伐他汀	4 719	8.4（2.3～21.7）

CI，可信区间。

有关让患者服用辅酶Q10来预防或治疗骨骼肌相关症状的结果存在争议。在一项研究中，应用大剂量洛伐他汀来治疗恶性肿瘤2.5年，并补充辅酶Q10 240 mg/d，与未接受辅酶Q10的患者相比较，并未减少肌病的发生率[175]。除此，在另一项小规模但设计合理的研究中，服用他汀类药物发生肌痛的患者随机分为辅酶Q10组（100 mg/d）和维生素E组（400 IU/d）。肌痛记分按10分视觉模拟标度来评分，补充辅酶Q10治疗可使评分平均从5.0下降至3.0，其中大多数患者的肌痛评分有一定程度的下降[176]。若这些资料的性质相同，辅酶Q10的缺乏既不是他汀类药物相关肌病的原因，也不是用辅酶Q10预防肌病症状的支持证据。但也不清楚补充辅酶Q10的危险性，因此补充辅酶Q10 200 mg/d可以试用于有肌痛的患者，或不能耐受他汀类药物治疗的患者。某些患者可能从安慰治疗中获益[177]。

同肝转氨酶升高一样，骨骼肌毒性看起来与血液中他汀类药物的浓度有关，而与降LDL胆固醇的疗效无关（图22-8）。因此，发生肌肉毒性的危险因素包括血液中他汀类药物的浓度升高，如增加剂量、老年虚弱、女性、肾功能不全、肝障碍、甲状腺功能低下、合并应用与他汀类药物存在药代动力学相互作用的药物，如吉非贝奇及抑制CYP3A4的药物（表22-13）[164,178]。普伐他汀不参与细胞色素P450的代谢，因此，普伐他汀很少像其他的他汀类药物与细胞色素P450抑制剂发生药代动力学的相互作用（如维拉帕米、唑类抗真菌药）[179]。另一方面，普伐他汀同其他的他汀类药物一样，是有机阴离子转运多肽的作用基质，介导转运有机阴离子跨越细胞壁，也易于受环孢素和CYP3A4其他抑制剂的干扰[180]。

肌肉毒性的严重性取决于从轻度肌痛进展为潜在致命的横纹肌溶解。全国血脂协会他汀类药物安全性评估特别工作组未推荐常规监测肌酸激酶的水平。相反，肌酸激酶水平可以用于评价有肌肉症状的患者。当患者发生不能耐受的肌肉症状时，不管是否有肌酸激酶的升高，或者排除其他原因后，应该停用他汀类药物。一旦患者的肌肉症状消失，就应该重新开始相同剂量或低剂量他汀类药物的治疗（同一药物或更换其他药物），但要监测肌肉症状的复发。这些建议概括列予表22-14。

肾

瑞苏伐他汀在生产及进入市场前，曾做纤维素试纸测试的尿蛋白阴性或微量蛋白尿的患者服用瑞苏伐他汀后，可出现尿蛋白2+或2+以上。这就引起人们关注有关瑞苏伐他汀或其他的他汀类药物可能损害肾功能。实际上，这种现象见于所有的他汀类药物，但并不比安慰剂组的发生率高（图22-9）。

目前，我们对为何会发生这种情况有了较清楚的了解，因为低分子量蛋白可通过肾小球滤过，并通过肾小管吸收。在体外负鼠肾近曲小管细胞的实验研究显示，给予高浓度的他汀类药物抑制胆固醇的生物合成时，也减少肾小管对白蛋白的摄取（图22-10）[181]。再进一步，加入甲羟戊酸盐、酯或根后，肾小管重吸

表 22-13 他汀类药物引起肌肉毒性的危险因素[178]
患者的特征
年龄增长
女性
肾功能不全
肝功能障碍
甲状腺功能低下
过多给药
他汀类药物的特性
高系统暴露
亲脂性
高生物利用度他汀类药物
有限的蛋白结合位点
由CYP459 3A4 代谢

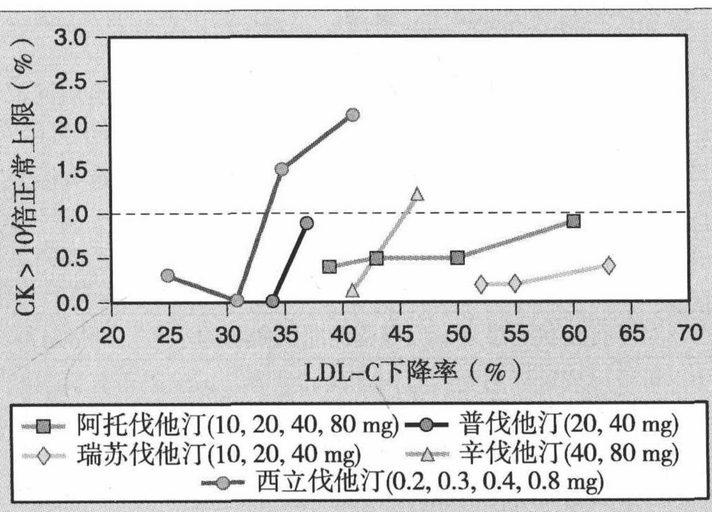


图22-8 他汀类药物在其剂量范围内，可使肌酸激酶增加超过正常上限的10倍，并降低LDL胆固醇（Reprinted from Brewer HB Jr, Benefi t-risk assessment of rosurastatin 10 to 40 milligrams. Am J Cardiol 2003;92:23K–29K.）。CK，肌酸激酶。



收功能恢复正常（图22-11）。这项实验明确了一个原理，即抑制肾近曲小管细胞的3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶，可以降低在体肾小管的蛋白摄取率，这就可以解释他汀类药物相关的蛋白尿的机械学的机制。对50例蛋白尿患者的分析显示，大多数蛋白尿是肾小管源性的，其基础是存在低分子量蛋白[179]。

不过，服用他汀类药物治疗的患者也有发生急性肾衰竭的报告。依据FDA不良事件报告系统的数据库资料显示，服用他汀类药物治疗的患者出现肾功能衰竭的发生率是很低的：约每100万服用他汀类药物治疗1年的患者中有0.3～0.6位患者发生肾衰竭[168]。这项报告的发生率与未服用他汀类药物的患者相似。此外，临床试验资料的分析结果也不支持他汀类药物引起肾衰竭的提论。例如，从3项应用普伐他汀的随机临床试验的数据来看，包括CARE研究、LIPID研究和WOSCOPS研究，其肾衰竭和其他肾疾病多发生在安慰剂对照组（0.8%），而普伐他汀治疗组的患者为0.5%[182]。2005年，FDA发表了一篇综述，逐案分析了38个关于服用瑞苏伐他汀的患者发生肾衰竭/肾功能不全的报告，结论是“报告瑞苏伐他汀或其他的他汀类药物有关的肾衰竭的案例缺乏一致的临床表现型或肾损伤（病理学）表现”[183]。

相比之下，实际上有几项证据线索提示，长期他汀类药物治疗具有潜在的肾保护作用，这部分内容在本章前面的非传统用途题目下作了论述。

全国血脂协会他汀类药物安全性评估特别工作组对专业保健人员关于肾和他汀类药物的共识建议是，在他汀类药物治疗过程中，常规监测血浆肌酐和尿蛋白并不是为了识别不良反应所必需做的检查，而且在他汀类药物治疗期间虽然无横纹肌溶解也可出现血浆肌酐的升高，也并不需要停用他汀类药物的治疗。对于某些患者，依据以前的处方资料，可能需要调整剂量。

神经系统

他汀类药物治疗引起周围神经病变的潜在危险性很低，究竟是否存在还不完全清楚[167]。案例报告已经提出了这个问题，提示周围神经病变可能与他汀类药物有关[184]。周围神经病变的症状发生在用药后的1天至7年（平均6个月），并可以通过神经传导功能的检查来确定，当停用他汀类药物1～9个月后，所有患者都能得到改善，某些患者可以完全痊愈。4项队列研究的Meta分析获得1个概要比值比1.8（95%可信区间1.1～3.0，$P<0.001$），这与他汀类药物治疗的周围神经病的高危险性相一致[164]。但是，只有这些资料还不足以证实它们间的因果关系，而且这种关系也未能通过大规模随机临床试验得到证实。例如，HPS

表 22-14	推荐给专业保健人员关于肌肉和他汀类药物的安全性标准[167]
1.	当接受他汀类药物治疗的患者出现肌肉症状和肌酸激酶浓度升高时，专业保健人员就应该设法排除其他病因，因为这些原因最有可能解释患者所出现的情况。其中，其他常见的病因包括体力活动的增加、创伤、高处摔下、事故、脑病发作、寒战、甲状腺功能低下、感染、一氧化碳中毒、多发性肌炎、皮肌炎、酗酒、滥用药物［可卡因、苯异丙胺（也称安非他命）、海洛因及五氯酚（迷幻药的一种）］
2.	测定治疗前的基础肌酸激酶水平可以有助于筛选有肌肉毒性的高危险性患者（例如，老年人或他汀类药物与其他已知能增加肌肉毒性的药物联合应用），但是对于其他患者没有必要常规做肌酸激酶的检查
3.	对于他汀类药物治疗过程中未出现症状的患者，没有必要常规检测肌酸激酶的水平，因为临床上明显的肌酸激酶升高是极少见的，多数原因是体力活动或其他原因
4.	服用他汀类药物治疗的患者应该询问有关肌肉不适的高危症状，特别是对于开始做有力的、持续耐力运动和外科手术的患者应仔细考虑，应该告知这些患者把他们的肌肉症状告诉给专业保健人员
5.	对于有症状的患者，应该检测肌酸激酶的水平，以帮助判断肌肉损伤的严重性，并有助于决定是否继续治疗或改变剂量
6.	对于出现难以耐受的肌肉症状的患者，不论是否有肌酸激酶升高，并已排除其他病因，就应该停用他汀类药物的治疗。一旦患者的症状消失，就应该开始应用同一种或不同种他汀类药物，剂量相同或减少剂量，但要监测肌肉症状的复发。对于服用多种不同剂量的他汀类药物而症状复发的患者，需要改换其他降脂治疗
7.	对于出现能耐受的肌肉症状或无症状的患者，且肌酸激酶＜10倍正常上限，可以继续原剂量或减量应用他汀类药物治疗，并要把患者的症状作为停用或继续治疗的临床指导
8.	对于出现横纹肌溶解的患者（肌酸激酶>10 000 IU/L或>10 倍正常上限，并伴有血浆肌酐升高或需要静脉水合作用治疗的患者），应该停用他汀类药物的治疗。横纹肌溶解的患者是住院进行静脉水合作用治疗的适应证。一旦患者病情恢复，就应该仔细再考虑他汀类药物治疗的利弊性

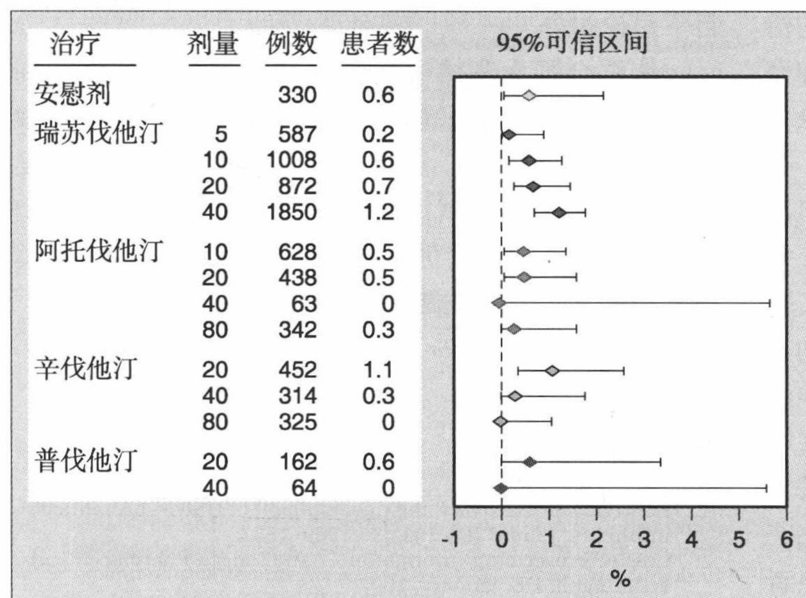


图22-9 在特定剂量的他汀类药物治疗过程中，在研究结束随访时，用测定仪检测的基础尿蛋白，2次或多次尿蛋白为阴性至微量患者的百分比。

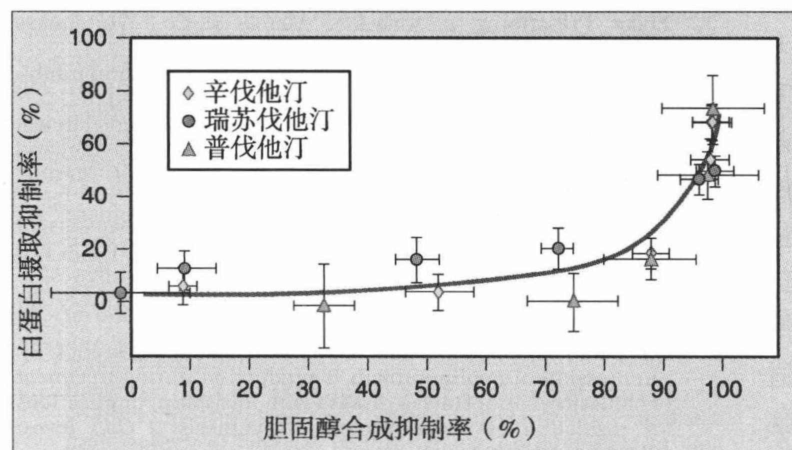


图22-10 他汀类药物对负鼠的肾近曲小管细胞的胆固醇生物合成百分比与白蛋白摄取抑制百分比的比较。

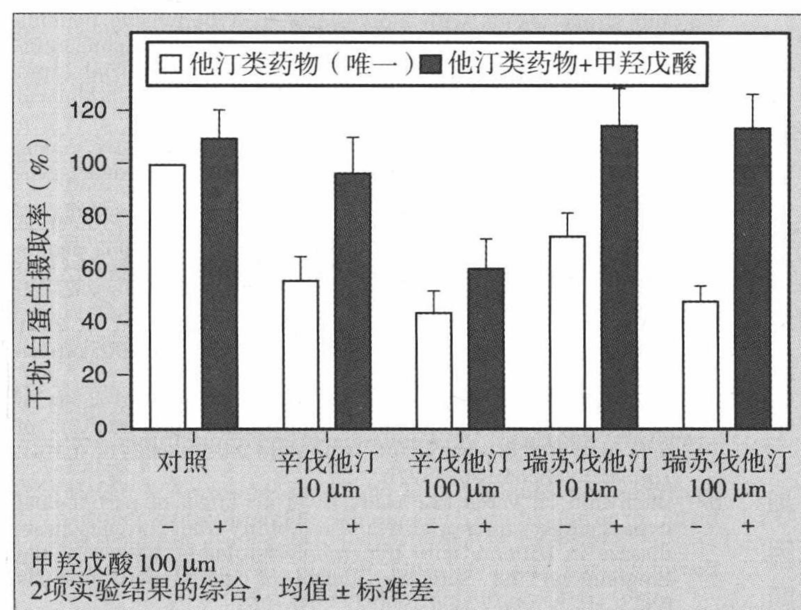


图22-11 应用他汀类药物基础上再加入甲羟戊酸后对负鼠的肾近曲小管细胞的白蛋白摄取抑制百分比的影响。

研究中，有20 536位患者随机分组，辛伐他汀平均治疗（11例）5年，与对照组（8例）比较，周围神经病变的发生率无显著性差异[116]。同样，PROSPER研究对5804位老年患者（70～82岁）进行了研究，分为普伐他汀治疗（每日40 mg）组和安慰剂治疗组，但未发现他汀类药物相关的神经病变的证据[185]。

全国血脂协会他汀类药物安全性评估特别工作组得出的结论是，尽管不推荐对服用他汀类药物的患者进行常规的神经病变的监测，但对发生周围神经病变的患者应做系统性评估，以排除继发原因（糖尿病、肾功能不全、酗酒及维生素B_{12}缺乏）[167]。若其他原因还未确定，应该停用他汀类药物治疗3～6个月，以明确是否与他汀类药物的治疗有关。如果患者的症状在停用他汀类药物后得到明显改善，则可做出他汀类药物诱发的周围神经病变的假定诊断，但应考虑做激发试验（应用不同剂量和不同他汀类药物），从而不要抹杀他汀类药物治疗的获益。

案例报告也提示，记忆和识别功能受损极少发生在他汀类药物的治疗过程中，但这最可能代表异质反应[186]。大多数案例报告涉及记忆功能丧失。约在他汀类药物治疗的6个月出现症状。但不能做记忆功能的测定。此外，案例报告中有42%在停用他汀类药物后患者的症状改善。4个案例中全部进行了他汀类药物治疗的激发试验，并有反复的记忆功能丧失。他汀类药物如要改变识别功能，就必须要进入大脑。通常，他汀类药物的亲脂性越高，就越容易通过血脑屏障，因而对中枢神经系统的作用也越强[187]。动物实验研究也证实，亲脂性他汀类药物，如洛伐他汀和辛伐他汀，能够通过血脑屏障，而亲水性他汀类药物（如普伐他汀）极少通过血脑屏障[188]。脑组织对他汀类药物的实际暴露量是从血脑屏障弥散入中枢神经系统的量和通过转运蛋白移出中枢神经系统的量之间的平衡。亲脂性他汀类药物对临床疗效和安全性的所有影响还有待证实[187]。

有几项大规模随机临床试验也并不支持他汀类药物与认知改变间有何关系。在HPS研究中，服用辛伐他汀治疗的患者在治疗5年后，患者的认知功能受损情况（23.7%）与对照组相似（24.2%）[116,157]。同样，PROSPER研究中，服用普伐他汀治疗的老年患者和对照组的认知功能下降率也是相同的[185]。

有些临床资料提示，他汀类药物可能对中枢神经系统疾病有获益作用，如阿尔茨海默病和其他原因的痴呆病[189]。这个资料已在本章前面的非传统用途题目下讨论过。

依据全国血脂协会他汀类药物安全性评估特别工作组的建议，若患者在服用他汀类药物治疗过程中发生认知功能障碍，还应排除其他原因，如果未发现其他原因的话，就应停用他汀类药物治疗1～3个月。如果患者的症状仍未改善，则应重新开始他汀类药物的治疗，但应先做获益—危险性分析[167]。

（刘元生　译）

参考文献

1. Endo A: The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569–1582.
2. Crestor Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmingon, DE. January, 2007.
3. Lescol Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ. April 2006.
4. Lipitor Prescribing Information. Pfizer, NY, NY. March 2007.
5. Mevacor Prescribing Information. Merck & Co, Whitehouse Station, NJ. November, 2005.
6. Pravachol Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ. August, 2005.
7. Zocor Prescribing Information. Merck & Co, Whitehouse Station, NJ. August, 2005.
8. Istvan ES, Deisenhofer J: Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001;292:1160–1164.
9. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al: Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001;87 (suppl):28B–32B.
10. Holdgate GA, Ward WH, McTaggart F: Molecular mechanisms for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *Biochem Soc Trans* 2003;31:528–531.
11. Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
12. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ: Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin: implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest* 1987;80:1692–1697.
13. Arad Y, Ramakrishnan R, Ginsberg HN: Lovastatin therapy reduces low-density lipoprotein apoB levels in subjects with combined hyperlipdemia by reducing the production of apoB-containing lipoproteins: implications for the pathophysiology of apoB production. *J Lipid Res* 1990;31:567–582.
14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
16. Collins R, Armitage J, Parish S, et al: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
17. Grundy SM: Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002;90 (suppl): 11i–21i.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
19. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al: Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990;323:946–955.

20. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365–374.
21. Sukhova GK, Williams JK, Libby P: Statins reduce inflammation in atheroma of nonhuman primates independent of effects on serum cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1452–1458.
22. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al: Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: An effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106:1447–1452.
23. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.
24. Correia LC, Sposito AC, Lima JC, et al: Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non–Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:298–301.
25. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, et al: Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001;88:1306–1307.
26. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409–2415.
27. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al: Ezetimibe potently inhibits cholesterol absorption but does not affect acute hepatic or intestinal cholesterol synthesis in rats. *Br J Pharmacol* 2003;138:1459–1464.
28. Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, et al: Correlation of non–high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: Effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non–high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2001;88:265–269.
29. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, et al: Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376–379.
30. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al: Simvastatin versus ezetimibe: Pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005;111:2356–2363.
31. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, et al: Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: Clinical evidence for 'pleiotropic' functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006;27:1182–1190.
32. Beckman JA, Liao JK, Hurley S, et al: Atorvastatin restores endothelial function in normocholesterolemic smokers independent of changes in low-density lipoprotein. *Circ Res* 2004;95:217–223.
33. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28.
34. Davignon J: The cardioprotective effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:27–35.
35. Rikitake Y, Liao JK: Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 2005;97:1232–1235.
36. Laufs U, Liao JK: Targeting Rho in cardiovascular disease. *Circ Res* 2000;87:526–528.
37. Shimokawa H, Takeshita A: Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1767–1775.
38. Takai Y, Sasaki T, Matozaki T: Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev* 2001;81:153–208.
39. Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K: Rho–Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:32–39.
40. Ishizaki T, Maekawa M, Fujisawa K, et al: The small GTP-binding protein Rho binds to and activates a 160 kDa Ser/Thr protein kinase homologous to myotonic dystrophy kinase. *EMBO J* 1996;15:1885–1893.
41. Leung T, Manser E, Tan L, Lim L: A novel serine/threonine kinase binding the Ras-related RhoA GTPase which translocates the kinase to peripheral membranes. *J Biol Chem* 1995;270:29051–29054.
42. Matsui T, Amano M, Yamamoto T, et al: Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO J* 1996;15:2208–2216.
43. Riento K, Ridley AJ: ROCKS: Multifunctional kinases in cell behaviour. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:446–456.
44. Laufs U, Endres M, Stagliano N, et al: Neuroprotection mediated by changes in the endothelial actin cytoskeleton. *J Clin Invest* 2000;106:15–24.
45. Takemoto M, Liao JK: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712–1719.
46. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK: Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:729–736.
47. Ming XF, Viswambharan H, Barandier C, et al: Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells. *Mol Cell Biol* 2002;22:8467–8477.
48. Takemoto M, Sun J, Hiroki J, et al: Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002;106:57–62.
49. Wolfrum S, Dendorfer A, Rikitake Y, et al: Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt and cardiovascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1842–1847.
50. Kataoka C, Egashira K, Inoue S, et al: Important role of Rho-kinase in the pathogenesis of cardiovascular inflammation and remodeling induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *Hypertension* 2002;39:245–350.
51. Kandabashi T, Shimokawa H, Mukai Y, et al: Involvement of Rho-kinase in agonists-induced contractions of arteriosclerotic human arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:243–248.
52. Funakoshi Y, Ichiki T, Shimokawa H, et al: Rho-kinase mediates angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2001;38:100–104.
53. Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, et al: Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2351–2358.
54. Lefer DJ, Scalia R, Jones SP, et al: HMG-CoA reductase inhibition protects the diabetic myocardium from ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2001;15:1454–1456.
55. Endres M, Laufs U, Huang Z, et al: Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8880–8885.
56. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, et al: Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711–2719.
57. Bourcier T, Libby P: HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:556–562.
58. Essig M, Nguyen G, Prie D, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998;83:683–690.
59. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al: Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002;105:1756–1759.
60. Ichiki T, Takeda K, Tokunou T, et al: Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1896–1901
61. Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ: Vascular effects of HMG-CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: New concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2001;49:281–287.
62. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *J Biol Chem* 1999;274:21926–21931.
63. Slotta JE, Braun OO, Menger MD, Thorlacius H: Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, inhibits leukocyte adhesion in inflamed large blood vessels *in vivo*. *Inflamm Res* 2006;55:364–367.
64. Morishige K, Shimokawa H, Eto Y, et al: Adenovirus-mediated transfer of dominant-negative Rho-kinase induces a regression of coronary arteriosclerosis in pigs *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:548–554.



65. Eto Y, Shimokawa H, Hiroki J, et al: Gene transfer of dominant negative Rho kinase suppresses neointimal formation after balloon injury in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278: H1744–H1750.
66. Shimokawa H, Morishige K, Miyata K, et al: Long-term inhibition of Rho-kinase induces a regression of arteriosclerotic coronary lesions in a porcine model *in vivo*. *Cardiovasc Res* 2001;51: 169–177.
67. Matsumoto Y, Uwatoku T, Oi K, et al: Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries: involvement of multiple mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:181–186.
68. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, et al: Evidence for protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of coronary artery spasm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2209–2214.
69. Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, et al: Long-term treatment with a specific Rho-kinase inhibitor suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice. *Circ Res* 2004;94:46–52.
70. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, et al: Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease: a novel therapeutic target in hypertension. *FASEB J* 2001;15:1062–1064.
71. Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, et al: Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2004;109: 2234–2239.
72. Shibuya M, Asano T, Sasaki Y: Effect of Fasudil HCl, a protein kinase inhibitor, on cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2001;77:201–204.
73. Nagata K, Kondoh Y, Satoh Y, et al: Effects of fasudil hydrochloride on cerebral blood flow in patients with chronic cerebral infarction. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:501–510.
74. Masaoka H, Takasato Y, Nojiri T, et al: Clinical effect of Fasudil hydrochloride for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2001;77:209–211.
75. Tanaka Y, Masuzawa T, Saito M, et al: Combined administration of Fasudil hydrochloride and nitroglycerin for treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2001;77:205–207.
76. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al: Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002;105:1545–1547.
77. Inokuchi K, Ito A, Fukumoto Y, et al: Usefulness of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, to treat intractable severe coronary spasm after coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:275–277.
78. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, et al: Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15–19.
79. Masumoto A, Hirooka Y, Shimokawa H, et al: Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans. *Hypertension* 2001;38:1307–1310.
80. Noma K, Higashi Y, Jitsuiki D, et al: Smoking activates rho-kinase in smooth muscle cells of forearm vasculature in humans. *Hypertension* 2003;41:1102–1105.
81. Noma K, Goto C, Nishioka K, et al: Smoking, endothelial function, and Rho-kinase in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2630–2635.
82. Shimokawa H, Hiramori K, Iinuma H, et al: Anti-anginal effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina: A multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:751–761.
83. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D, et al: Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina: A double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1803–1811.
84. Nohria A, Grunert ME, Rikitake Y, et al: Rho kinase inhibition improves endothelial function in human subjects with coronary artery disease. *Circ Res* 2006;99:1426–1432.
85. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000;6:1004–1010.
86. Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, et al: Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection. *Stroke* 2005b;36:2251–2257.
87. Davidson MH, Robinson JG: Lipid-lowering effects of statins: A comparative review. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1701–1714.
88. Shitara Y, Sugiyama Y: Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006;112:71–105.
89. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al: Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:1042–1051.
90. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT: Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanism and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565–581.
91. Lilja JJ, Neuvonen M, Neuvonen PJ: Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:56–60.
92. Kantola T, Kivisto KT, Neuonen PJ: Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:397–402.
93. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ: Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:118–127.
94. Lilja JJ, Kivisto KT, Neuvonen PJ: Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP 3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:384–390.
95. Fuhr U, Frummert AL: The fate of naringin in humans: A key to grapefruit juice–drug interactions. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:365–373.
96. Stone NJ: Stopping statins. *Circulation* 2004;110:2280–2282.
97. Kantola T, Backman JT, Niemi M, et al: Effect of fluconazole on plasma fluvastatin and pravastatin concentrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:225–229.
98. Shitara Y, Itoh T, Sato H, et al: Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporine A. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:610–616.
99. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
100. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A: Safety of statins: Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109 (suppl III):50–57.
101. Shitara Y, Hirano M, Santo H, Sugiyama Y: Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (ASTP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: Analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:228–236.
102. The FIELD Investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;366:1849–1861.
103. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152–160.
104. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al: Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving lipid goals: Results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003;19:689–698.
105. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P: Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81 (suppl 4A):66B–69B.
106. Rosenson R, Otvos JD, Freedman DS: Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) Trial. *Am J Cardiol* 2002;90:89–94.
107. McKenney JM, McCormick LS, Schaefer EJ, et al: Effect of niacin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with atherogenic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2001;88:270–274.
108. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA: Effect of pravastatin on apolipoprotein B and C-III in very low-density lipoproteins and low-density lipoproteins. *Am J Cardiol* 2002;90:165–167.
109. Sasaki S, Kuwahara N, Kunitomo K, et al: Effects of atorvastatin on oxidized low-density lipoprotein, low-density lipoprotein subfraction distribution, and remnant lipoprotein in patients with mixed hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:386–389.
110. Pedersen TR, Anders GO, Ole F, et al: Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease



events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Circulation* 1998;97:1453–1460.
111. Geurin M, Egger P, Le Goff W, et al: Atorvastatin reduces postprandial accumulation and cholesteryl ester transfer protein-mediated remodeling of triglyceride-rich lipoprotein subspecies in type IIb hyperlipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4991–5000.
112. Asztalos BF, Maulf FL, Dallal GE, et al: Comparison of the effects of high doses of rosuvastatin versus atorvastatin on the subpopulation of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 2007;99:681–685.
113. Grundy SM, Cleeman JI, Meraz CNB, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
114. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
115. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
116. Heart Protection Study Collaborative Group: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757–767.
117. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
118. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER); A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
119. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al: Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2005;48:2482–2485.
120. Neil HA, DeMicco DA, Luo DJ, et al: Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care* 2006;29: 2378–2384.
121. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al: Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005;96 (suppl):39F–44F.
122. ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
123. Gibson DM, Bron NJ, Richens A, et al: Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. *J Clin Pharmacol* 1996;36:242–246.
124. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al: Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948–1967.
125. Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC: An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* 2006;97 (suppl):82C–85C.
126. Wanner C, Krane V, März W, et al: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
127. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N: An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97:77C–81C.
128. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al: Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287–1292.
129. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N: Patients with elevated baseline liver enzymes do not have a higher frequency of hepatoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62–65.
130. Kiyici M, Gulten M, Gurel M, et al: Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:713–718.
131. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS: Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004;174:193–196.
132. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al: The effect of statins versus untreated dyslipidemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57:728–734.
133. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al: Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1605–1613.
134. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, et al: Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004;102: 52–60.
135. Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP, et al: Patient survival after renal transplantation III: The effects of statins. *Am J Kidney Dis* 2002;40:638–643.
136. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al: HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297–304.
137. Vaughan CJ, Delanty N: Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999;30:1969–1673.
138. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al: Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Circulation* 2006;113:e873–e923.
139. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Circulation*. 2006;113:409–449.
140. National Cholesterol Education Program: Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
141. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355: 549–559.
141a. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al: Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364–2370.
141b. Heart Protection Study Collaborative Group: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757–767.
142. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al: Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998a;81:333–335.
143. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA, et al: Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108:1481–1486.
144. Jadhav SB, Jain GK: Statins and osteoporosis: New role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:3–18.
145. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3211–3216.
146. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283: 3205–3210.
147. Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, et al: Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850–1855.
148. Reid IR, Hague W, Emberson J, et al: Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study; secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2001;357:509–512.
149. McClung MR, Kiel DP, Lindsay RS, et al: A 12-month, dose response study of atorvastatin effects on bone in postmenopausal women. Poster presented to the American Society of Nephrology, November 17, 2006.
150. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al: Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1447–1451.
151. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al: Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17:14–20.
152. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al: Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia



in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59: 223–227.

153. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, et al: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57: 1439–1443.
154. Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JC III, et al: Induction of Alzheimer-like β amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol* 1994;126:88–94.
155. Sparks DL: Intraneuronal β-amyloid immunoreactivity in the CNS. *Neurobiol Aging* 1996;17:291–299.
156. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al: Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: Preliminary results. *Arch Neurol* 2005;62:753–757.
157. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
158. Iso H, Jacobs DR Jr: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989;320:904–910.
159. Yano K, Reed DM, MacLean DJ: Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989;20:1460–1465.
160. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al: Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low, low-density lipoprotein with intense statin therapy. A PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1411–1416.
161. Schonfeld G: Familial hypobetalipoproteinemia: A review. *J Lipid Res* 2003;44:878–883.
162. Welty FK, Mittleman MA, Wilson PWF, et al: Hypobetalipoproteinemia is associated with low levels of hemostatic risk factors in the Framingham offspring population. *Circulation* 1997;95:825–830.
163. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al: Risks associated with statin therapy. A systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788–2797.
164. Law M, Rudnicka AR: Statin safety: A systemic review. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):52C–60C.
165. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Statins and hepatotoxicity. (US Food and Drug Administration Web site) Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3622b2b_safety_review.pdf. Accessed August 15, 2005.
166. Tolman KG: The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002;89:1374–1380.
167. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR: Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006 (suppl);97:89C–94C.
168. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A: Statin safety: an appraisal from the Adverse Event Reporting System. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):32C–43C.
169. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al: Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):61C–68C.
170. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
171. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
172. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
173. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D, et al: Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2560–2566.

173a. The SEARCH Collaborative Group. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy—A genomewide study. *N Engl J Med* 2008;359:789–799.

174. Paiva H, Thelen KM, Coster V, et al: High dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:60–68.
175. Thibault A, Samid D, Tompkins AC, et al: Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:483–491.
176. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE: Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statin. *Am J Cardiol* 2007;99:1409–1412.
177. Marcoff L, Thompson PD: The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2231–2237.
178. Rosenson RS: Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004;116:408–416.
179. Jacobson TA. Statin safety: Lessons from New Drug Applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):44C–51C.
180. Bottorff M, Hansten P: Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Intern Med* 2000;160:2273–2280.
181. Sidaway JE, Davidson RG, McTaggart F: Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2258–2265.
182. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al: Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials. *Circulation* 2002;105: 2341–2346.
183. US Food and Drug Administration: FDA Public Health Advisory on Crestor (rosuvastatin). Center for Drug Evaluation and Research. (FDA Web site) Available at: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor_3_2005.htm. Accessed February 6, 2006.
184. Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE: Statin-associated peripheral neuropathy: Review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24:1194–1203.
185. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Study Group: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
186. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM: Statin-associated memory loss: Analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23:871–880.
187. Bays H: Statin safety: An overview and assessment of the data—2005. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):6C–26C.
188. Saheki A, Terasaki T, Tamai I, Tsuji A: *In vivo* and *in vitro* blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res* 1994;11:305–311.
189. Brass LM, Alberts MJ, Sparks L: An assessment of statin safety by neurologists. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):86C–88C.
190. Serruys PWJ, de Feyter P, Macaya C, et al: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215–3222.
191. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
192. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
193. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
194. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.

第 23 章

胆酸螯合剂

John R. Guyton 和 Anne Carol Goldberg

引言

胆酸螯合剂（bile acid sequestrants，BAS）破坏肝内胆汁酸循环，促进肝内胆固醇合成新的胆汁酸，从而降低血浆低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）水平。多项随机试验，包括一项大型的单药治疗试验均显示，BAS能够抑制动脉粥样硬化的形成，降低心血管事件的发生率。BAS制剂是大分子多聚体，不被人体吸收，从而避免了全身副作用。但因其通过吸附机制发挥作用，需要的口服量较大，因此服用不方便，并可导致胃肠道副作用。因为这些缺点，BAS通常被认为是高胆固醇血症治疗的二线药物或辅助用药。当首要考虑患者的安全性时，如儿童或妊娠妇女，可选择BAS制剂。

历史

考来烯胺（cholestyramine）是第一种BAS制剂，由Merck公司于20世纪50年代推出（MK-135）。它是不溶性的苯乙烯-二乙烯苯共聚物季铵离子-阴离子交换树脂。1959年，Bergen等报道考来烯胺可以使人血浆总胆固醇浓度平均降低20%[1]。这是当时继烟酸之后发现的第二种治疗高胆固醇血症的有效药物。除高胆固醇血症外，考来烯胺的另一种早期可以成功治疗的疾病是由于过多的循环胆汁酸导致的原发性胆汁性肝硬化瘙痒症[2]。

早期的一项研究确定了考来烯胺的使用剂量上限，每天30g考来烯胺可损害正常人肠道酯酶活性而导致脂肪泻[3]。随后，大型临床试验肯定了考来烯胺每天24g，分3次给予的疗效[4,5]。

考来替泊（colestipol）是在20世纪70年代推出的，它是高分子量不溶性二亚乙基三胺和1-氯-2,3-环氧丙烷共聚物。同考来烯胺一样，考来替泊也是不溶性阴离子交换树脂，与胆盐的结合能力较考来烯胺稍弱。因此，临床上推荐考来替泊的最大剂量是每天30g[6]，高于考来烯胺。临床使用中，考来替泊的降脂效果和副作用与考来烯胺类似[7]。

考来维仑（colesevelam）是与表氯醇交联，并以1-溴癸烷和溴化（6-溴己基）三甲基烷基化的聚烯丙胺盐。这一化合物烷基化胺盐的存在加强了与胆酸的结合力和化学亲和力。考来维仑于2000年在美国上市。其主要的优点是无药物相互作用，胃肠道不良反应发生率低。

考来替兰（colestimide），化学结构为2-甲基咪唑-表氯醇共聚物，是2007年在日本上市的片剂形式的一种新型BAS制剂。其联合治疗对家族性高胆固醇血症有很好的疗效[8]。目前，有关考来替兰的临床试验的研究重点在于降低血液透析患者的磷酸盐浓度和改善糖尿病患者的血脂与血糖代谢[9]。



作用机制

胆酸在肝内由胆固醇合成。大多数以甘氨酸或牛磺酸结合的形式存在，或经肠道细菌作用生成次级脱羟基产物[10]。胆酸的作用是溶解饮食中的脂肪和其他非极性营养素，在肠腔中形成混合微粒，促进肠道对这些物质的吸收。例如，胆固醇的溶解和吸收完全依赖于胆酸。胆酸微粒将脂类物质运至全小肠的黏膜吸收细胞，但胆酸在上段小肠内只被少量吸收，直至到达回肠末端。顶端钠离子胆酸转运蛋白（apical sodium bile acid transporter，ASBT, *SLC10A2*）是包含7个跨膜结构域的长348个氨基酸的蛋白，表达于回肠末端发挥摄取胆酸的功能。95%以上的肠道胆酸由小肠吸收，而只有不到5%的胆酸从粪便排出（图23-1）。被吸收的胆酸由门脉血流运送回肝，经转运蛋白，即钠离子-牛磺酸同向转运多肽（Na-taurocholate cotransporting polypeptide，NTCP）摄取入肝细胞内。ASBT和NTCP具有35%的同源性[11]。

胆酸的pK_a约为5，在生理pH下，95%以上的胆酸以离子形式存在。考来烯胺与结合和非结合胆酸盐阴离子的解离常数为（20～100）×10^{-6}M。该高分子聚合物与胆盐阴离子的结合力很强，在体外模拟生理条件下每天24g考来烯胺可以结合10g胆酸盐。但是老的BAS制剂，如考来烯胺和考来替泊对有机阴离子的吸附非常不特异。例如，它们能结合与胆盐阴离子等量甚至更多的脂肪酸阴离子[12]。

合成和排泄

人体胆酸每日的合成速度为300～500mg，与粪便排泄的胆酸大致相等而无其他排泄途径[10,13,14]。肝胆固醇合成胆酸是机体代谢胆固醇的主要途径，每日生成的胆固醇约为1000mg，其中800mg是重新合成，200mg来自饮食（每日400mg的食物胆固醇只有一半被吸收）[14,15]。

服用BAS制剂后，粪便胆酸排出能增加到每日1000～3000mg（图23-1）[16]。由胆固醇合成的胆酸可增加5～10倍[10]。同时，因肠道胆酸的清除，肠道胆固醇的吸收也有所降低，故粪便胆汁胆固醇的排泄也增加了。这些作用使机体胆固醇有了很好的排泄途径，但胆固醇合成的增加部分抵消了胆固醇水平的降低。放射性同位素标记的胆固醇注射后的代谢动力学分析表明，考来替泊每日15g的长期治疗可使机体总胆固醇的合成速度平均约增加了86%[17]。动物实验证实，随着胆酸排泄的增加，肝胆固醇的合成也显著增加[18,19]。

1999年人们发现，调节肠道和肝胆酸代谢通路的关键转录因子为法尼酯X受体（farnesoid X receptor，FXR，见图23-2）[20,21]。FXR又叫FXR-α，以区别于其他物种中发现的FXR-β，但FXR-β是人类和灵长类动物的一个伪基因。合适的生理浓度下，胆酸可以有效激活FXR，而不同于类异戊二烯法尼酯弱的非生理性激动作用。因此虽然命名为法尼酯X受体，其天然激动剂是胆酸。FXR与其专性配体9-顺式维A酸受体-α（RXR-α）构成异二聚体，FXR/RXR-α异二聚体与DNA结合。与FXR/RXR-α结合的激素反应元件称为胆酸反应原件（bile acid response element，BARE）。许多FXR/RXR-α的靶基因已在

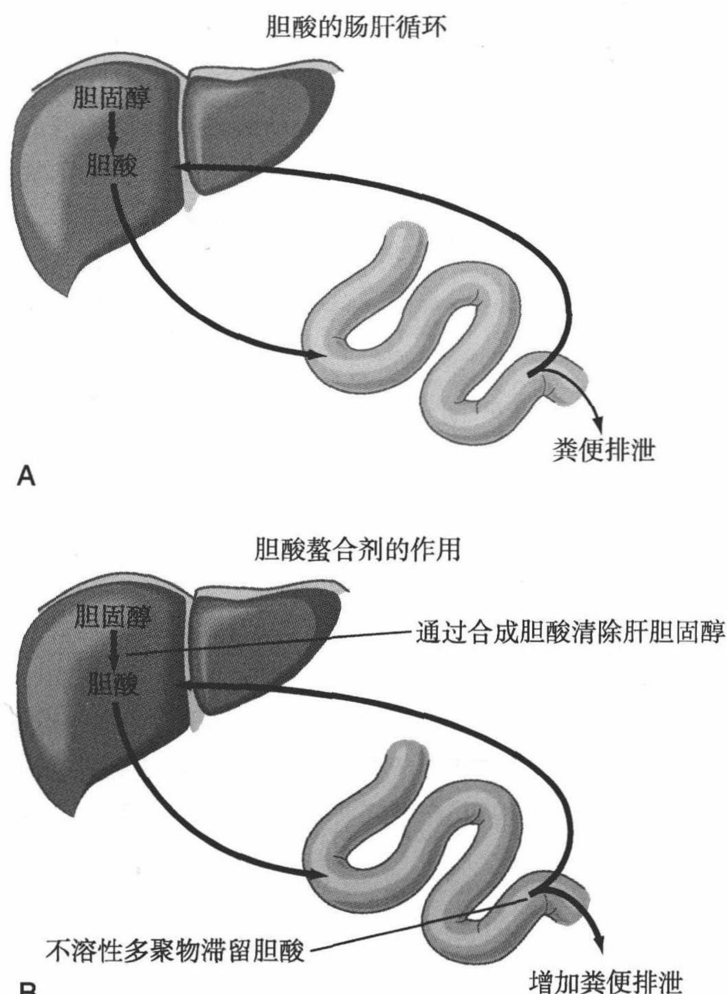


图23-1 胆酸螯合剂对胆酸的肠肝循环的作用。**A.** 胆酸在肝中由胆固醇合成。在末端回肠，大于95%的胆酸被吸收返回肝。**B.** 胆酸与非溶解性多聚物结合导致粪便排泄增加3～10倍。继发于胆酸排泄的增加，肝由胆固醇合成的胆酸也相应增加。最终肝胆固醇水平降低，导致胆固醇的合成增加，肝低密度脂蛋白（LDL）受体表达增加。因肝摄取增加而导致血浆LDL水平降低。

肝、肠道、肾和肾上腺内被鉴定出[22,23]。

胆酸主要通过两种机制下调胆酸合成限速酶，胆固醇7α-羟化酶（cholesterol 7α-hydroxylase，CYP7A1）（图23-2）。在回肠吸收细胞内，FXR的结合增加成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）-19或鼠FGF-15的转录，并释放入门静脉。随后，FGF-19与肝细胞表面受体FGFR-4结合，激活c-Jun N末端激酶（c-Jun N- terminal kinase，JNK）信号通路，从而抑制CYP7A1。肝细胞内，胆酸激活FXR，增加小异二聚体伴侣（small heterodimer partner，SHP）的表达，后者缺乏DNA结合域，是核受体超家族中的一员。SHP与肝X受体（liver X receptor，LXR）和肝受体同源物-1（liver receptor homology-1，LRH-1）形成二聚体，并灭活LXR和LRH-1，导致CYP7A-1的表达降低[13,22,23]。

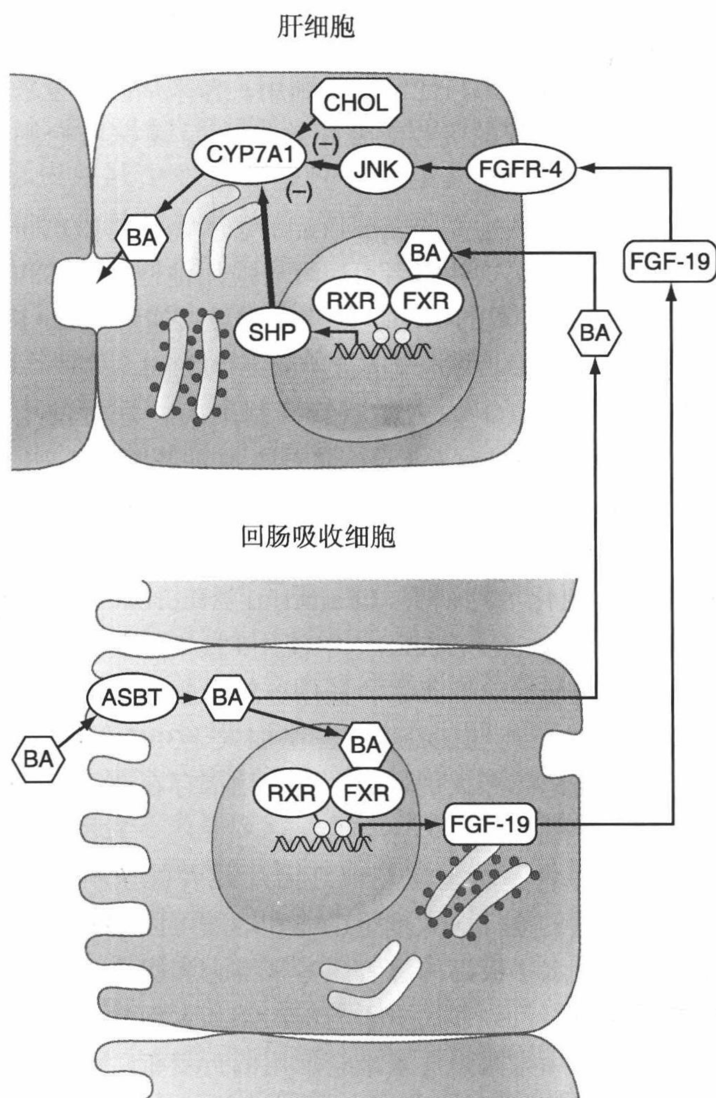
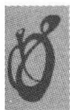


图23-2 胆酸代谢的调节。细胞色素P450同工酶7A1（CYP7A1）介导胆固醇的7α羟基化，后者是由胆固醇（CHOL）合成胆酸（BA）的限速步骤。CYP7A1受c-Jun末端激酶（JNK）的负性调节，并且其转录被小异二聚体伴侣（SHP）下调。回肠吸收细胞表达顶端钠离子胆酸转运蛋白（ASBT），介导胆酸从肠腔的回吸收。胆酸可以活化转录因子法尼酯X受体（fFXR），FXR与DNA结合并与9-顺式维A酸受体-α（RXR）形成异二聚体。在回肠细胞被FXR/RXR上调的一个靶基因编码纤维母细胞生长因子-19（FGF-19）。FGF-19由门脉血液循环送至肝，在肝细胞表面与跨膜酪氨酸激酶受体FGF受体-4（FGFR-4）结合，通过JNK下调胆酸的合成。肝细胞内，胆酸介导的FXR/RXR的活化促进SHP的转录。SHP与转录因子肝X受体（LXR）和肝受体同源物-1（LRH-1）形成二聚体并灭活LXR和LRH-1，导致CYP7A1的表达降低，减少胆酸合成。

BAS制剂诱导肝胆固醇合成胆酸，最终导致血浆LDL降低。内质网蛋白感受肝胆固醇的清除，运送胆固醇调节元件结合蛋白（sterol regulatory element–binding proteins，SREBPs）至高尔基体内被裂解。SREBPs随后移位进入细胞核内，增加HMG-CoA还原酶和LDL受体的表达[24]。肝LDL受体的表达导致血浆LDL浓度降低。利用放射性标记的LDL和烯己二酮修饰的LDL发现，考来烯胺导致血浆LDL的降低与LDL受体介导的分解代谢速度加倍有关，但受体非依赖性清除速度没有改变[25]。

如上部分所述，阐明胆酸和胆固醇的转运和信号通路机制有助于了解BAS制剂在降低LDL以外的其他作用。并且，更好地了解机制有利于新的调节药物的开发。尤其是FXR影响参与甘油三酯代谢的基因表达，介导载脂蛋白（apolipoprotein, apo）C-Ⅱ和apoA-Ⅴ、极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）受体和磷脂转运蛋白的正性调节以及apoC-Ⅲ和肝脂肪酶的负性调节。临床试验的结果表明，服用胆酸的净效应似乎是血浆甘油三酯的短暂降低，相反，BAS可导致血浆甘油三酯轻度升高[13,23]。肠道上皮细胞内，FXR诱导血管生成素、碳酸酐酶-Ⅻ和诱导型一氧化氮合成酶的基因表达。这些作用可能可以保护细胞免受胆酸的不良影响，并且（或者）在肠道对抗细菌过度生长中起一定的作用[26]。

使用药物抑制回肠ASBT可能可以作为BAS的替代疗法降低LDL水平[27,28]。行回肠部分切除术以防止胆酸重吸收也可以达到同样的目的[29]。然而，回肠切除术常导致大便次数增多，有时有水样泻[29,30]。在人结肠胆酸液灌洗的临床研究中，二羟胆酸（鹅去氧胆酸和脱氧胆酸）可以抑制钠、钾和水的吸收，更高浓度可以抑制水和电解质的分泌[31]。脂肪泻和腹泻都是无功能性ASBT的少见的隐性疾病，常用BAS来治疗[32]。联合BAS和ASBT抑制剂可能是更有效干扰



胆酸/胆固醇代谢的疗法而不会导致腹泻，但是目前尚无研究证实。根据经验，老的BAS制剂如考来烯胺和考来替泊被广泛用于腹泻的治疗。

糖代谢和胆酸代谢之间的联系已有报道[33]。一项小型随机临床试验中，非糖尿病患者接受每日24g考来烯胺治疗，糖尿病患者接受每日3.75g考来维仑治疗，都可以降低空腹血糖水平[34,35]。与对照组相比，考来维仑同时也使血红蛋白A1c水平降低了约0.5%（P=0.007）[35]。目前此作用机制未明。小鼠FXR的激活增加机体对胰岛素的敏感性，并可致低血糖[23]。因此，BAS对FXR的灭火可能会升高血糖。尽管如此，FXR活性的降低通过抑制SHP可能会上调肝LXR，从而减少糖异生[36]。此外，人FGF-19在遗传性肥胖小鼠中的转基因表达可以防止甚至逆转糖尿病的发生，并减轻代谢综合征的部分表现[37]。

对血浆脂蛋白的作用

BAS的主要作用是降低LDL胆固醇水平，同时降低总胆固醇。通常可以使高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇中等程度地升高0～5%[38]。单药治疗时，BAS剂量依赖性地降低LDL胆固醇5%～30%[39-45]。该作用通常见于开始治疗后的2～4周内，并能随时间延长而维持疗效[40,43,46,47]。考来替泊片剂或颗粒每日4g的剂量可以降低LDL胆固醇12%，每日16g时可以降低24%[46]。血脂研究临床中心与冠心病一级预防试验（Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial，LRC-CPPT）中观察到考来烯胺在4～24g/d的剂量范围时，LDL胆固醇降低6.6%～28.3%[5,48]。

因考来维仑与胆酸的结合力比考来烯胺和考来替泊强，因此与老的BAS制剂相比，其用量较少[38,40]。通常3.8g/d的剂量可以降低LDL胆固醇约15%，4.3g/d（7片625mg的片剂）降低约18%[1,39,43]。

BAS影响HMG-CoA还原酶，从而增加胆固醇的合成。HMG-CoA还原酶抑制剂他汀类药物可以减弱此作用，因此，BAS与他汀类药物合用可以显著降低LDL胆固醇水平。BAS和HMG-CoA还原酶抑制剂联用可使LDL胆固醇水平降低达60%[38,39,49-52]。他汀类药物可以抑制使用BAS时甘油三酯的升高，但同时BAS也可以减少强效他汀类药物诱导的甘油三酯的降低幅度。

目前所有3种BAS制剂与不同HMG-CoA还原酶抑制剂的合用都已被研究过。依BAS和他汀剂量的不同，LDL胆固醇降低24%～60%[49-51,53]。

因他汀基础上加用BAS可以使LDL进一步降低10%～25%[54]，不能耐受高剂量他汀治疗的患者可以考虑使用BAS来使LDL胆固醇达标。例如，考来维仑3.8g/d加用阿托伐他汀10mg/d可以使LDL降低48%，与阿托伐他汀80mg/d降低LDL 53%的疗效相当[50]。因此，对于使用大剂量他汀治疗出现副作用的患者，使用BAS可以在低于最大剂量他汀的情况下使LDL胆固醇达标。但是如果与他汀同时服用，考来烯胺和考来替泊能干扰他汀的吸收导致疗效降低[52]。考来维仑则不影响他汀的吸收。

杂合子家族性高胆固醇血症的患者需要将LDL胆固醇降得更低，这些患者可以联合应用他汀、BAS和烟酸[55]。一个经典的用法是他汀使用最大剂量，BAS使用最大耐受量，联合烟酸的量不超过2g/d。

在没有HMG-CoA还原酶抑制剂前，联合使用BAS和烟酸是治疗高LDL胆固醇血症患者的常用疗法。降低胆固醇动脉粥样硬化研究（Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study，CLAS）和家族性动脉粥样硬化治疗研究（Familial Atherosclerosis Treatment Study，FATS）中使用30g/d考来替泊和3g/d或更大剂量的烟酸联合使用，LDL胆固醇降低了30%～40%，并且HDL胆固醇增加大于35%[56,57]。然而，大剂量BAS和大剂量烟酸的使用都存在严重的耐受不良的问题。

一些患者不希望使用他汀治疗或者甚至不能耐受极低剂量的他汀。大剂量BAS和烟酸可以用来治疗LDL胆固醇水平极高的患者。考来维仑和缓释烟酸联用的效果较好且副作用少于老的BAS和大剂量晶体烟酸。另一联用方案是考来维仑加用依折麦布，可以降低LDL胆固醇32%[58]。

高甘油三酯血症患者使用苯氧酸衍生物治疗后LDL胆固醇水平升高时可以加用BAS。现已观察过BAS与氯贝丁酯、苯扎贝特、吉非贝奇或非诺贝特的联合治疗[38,41,42,59]。在基础LDL胆固醇平均水平为159mg/dl和甘油三酯平均水平230mg/dl的患者中，考来维仑和非诺贝特的联合治疗可以使LDL胆固醇降低17%，甘油三酯降低32%，HDL胆固醇升高11.5%[59]。

非降脂作用

BAS除了可以影响血糖外[34,35]，也有报道可以降



低CRP[60,61]。Devaraj等发现与安慰剂相比，BAS使超敏C反应蛋白降低了18.7%。LDL胆固醇的降低和hsCRP水平降低之间并没有相关性。IL-6和肿瘤坏死因子α的水平也无明显变化[61]。Bays等综合3个考来维仑和他汀联合治疗研究的结果发现，与单纯他汀治疗相比，考来维仑和他汀联合治疗可使患者的hsCRP水平降低23%[60]。

动脉粥样硬化和心血管事件的预防

随机试验已证实，BAS可以抑制动脉粥样硬化形成并减少心血管事件的发生。LRC-CPPT是效果最明显的单药治疗试验，该试验入组了3806名35～59岁的高胆固醇血症男性患者，这些患者均没有冠心病病史，被随机分配接受24g/d考来烯胺或安慰剂治疗。冠心病死亡和非致死性心肌梗死的主要复合终点显著降低了19%[5,48]。在其他一些降脂树脂单用或联合其他制剂治疗的试验中，考来烯胺和考来替泊均显示出对冠脉疾病的益处。美国心肺血研究所（National Heart, Lung, and Blood Institute，NHLBI）Ⅱ型冠心病干预研究中，与安慰剂相比，24g/d考来烯胺可以延缓狭窄大于50%的冠状动脉粥样硬化病变的进展[4]。圣托马斯粥样硬化消退研究（St Thomas Atherosclerosis Regression Study，STARS）利用血管造影，观察了冠脉疾病的男性患者中强化饮食或强化饮食联合考来烯胺8g，1天2次治疗的疗效。血管造影显示与常规饮食相比，接受强化饮食和考来烯胺治疗的患者冠脉病变的进展延缓，管腔直径增加[62]。

考来替泊的血管造影研究包括CLAS和FATS等。CLAS研究中，与安慰剂相比，考来替泊30g/d和烟酸4.3g/d联合治疗可以延缓冠脉粥样硬化进展，促进斑块逆转[56]。FATS研究中，与传统治疗相比，洛伐他汀40mg/d联合考来替泊30g/d治疗，或烟酸4g/d联合考来替泊30g/d治疗可以更大程度地逆转斑块，抑制动脉粥样硬化的进展，并且临床事件发生率降低[57]。Kane等在伴LDL胆固醇水平明显升高的家族性高胆固醇血症患者中比较了单纯饮食治疗和洛伐他汀、烟酸和考来替泊联合治疗的疗效。该研究在旧金山加利福尼亚大学进行，简称UCSF-SCOR研究。血管造影结果显示联合用药组的动脉粥样硬化病变消退，而单纯饮食治疗组病变有进展[63]。

安全性和耐受性

因BAS服用后并不能被机体吸收，所以其被认为是相当安全的降低LDL的药物[6,64]。通过阻止胆酸进入肠道黏膜和肝，BAS发挥全身的降低LDL胆固醇的作用。然而，该聚合物本身停留在胃肠道内，可以说是非全身性用药。尽管大多数或其他降脂药物会加剧肌痛或肌无力症状，他汀导致肌肉毒性的患者可以很好地耐受考来维仑也说明了BAS的安全性[65]。BAS也是唯一一个可以在没有避孕的绝经期前妇女中应用的降脂药物[66]。

副作用

BAS相关的不良反应大多是胃肠道症状（表23-1）。最常见的副作用是便秘，并且可能非常严重。相当一部分，10%～30%服用老的非选择性BAS制剂（考来烯胺和考来替泊）的患者会出现便秘、腹胀、腹部不适和（或）痔疮加重。考来烯胺和考来替泊的副作用大致相同[6]。考来维仑似乎比老的非选择性BAS制剂的耐受性好，虽然尚没有直接的比较研究。据一项安慰剂对照研究的综合分析报道，考来维仑治疗组便秘的发生率为11%，而安慰剂组为7%[64]。相较脂肪酸和

表 23-1	胆酸螯合剂相关副作用
非选择性聚合物-考来烯胺和考来替泊	
常见副作用	
便秘	腹胀
胃肠胀气	腹痛
痔疮加重	消化不良和烧心
血浆甘油三酯升高（通常轻度）	
少见副作用	
恶性和呕吐	腹泻
吞咽困难、食管阻塞（考来替泊片剂）	皮疹
荨麻疹	皮炎
肝转氨酶升高	碱性磷酸酶升高
肌肉、骨骼痛	头痛
维生素吸收不良	手足肿胀
低凝血酶原血症出血（罕见）	疲乏、虚弱
高氯血症性酸中毒（大剂量时）	脂肪泻（超大剂量时）
选择性聚合物-考来维仑	
少见副作用	
潜在副作用与非选择性制剂相同，但发生率很少	

From Refs 13,16,49,62,70,72-74, with permission.

其他有机阴离子，考来维仑对胆酸的高选择性可以部分解释其副作用的改善。

减少BAS相关的便秘和腹胀的措施包括增加饮水和纤维素的摄入，还可以使用导泻药，如多库酯钠。这些措施对于老年人或虚弱的患者尤其重要。但考来维仑可能不需要这些辅助措施[64]。对于老年患者，建议缓慢增加非选择性BAS的剂量，通常需数月以上[67]。

相较考来烯胺或考来替泊颗粒，患者更愿意使用考来维仑或考来替泊片剂。医师应该建议患者在吞下药片前确认药片在口中完全浸湿，以避免药片黏附在咽喉壁造成不适。当需要将LDL胆固醇降低18%～20%，甚至更低时，颗粒剂型更合适。患者应被告知颗粒剂型不能被溶解，但可以被大量液体悬浮，如用水、果汁或与苹果酱混合服用。

研发一种可口的剂型很有必要。将药物颗粒与车前子粉混合配以足量液体有助于缓解便秘，软化粪便，并且车前子有进一步降低LDL的作用[68]。无论是片剂或颗粒剂型，都应该建议患者小心吞服而不能大口吞咽，以减少同时咽入的气体，而后者是肠道气体的主要来源[69]。

BAS可以加重高甘油三酯血症，其单药治疗在高甘油三酯血症（>400mg/dl）患者和Ⅲ型高脂蛋白血症（异常β脂蛋白血症）的患者中是禁忌的[70]。基础甘油三酯水平正常的患者很少出现甘油三酯升高，但基础甘油三酯大于200mg/dl的患者服用BAS可导致其水平进一步显著升高[5,71,72]。

对药物和维生素吸收的干扰

只有非选择性BAS能显著干扰同时服用药物的吸收，而考来维仑没有这个问题。已证实考来维仑不影响地高辛、洛伐他汀、美托洛尔、奎尼丁、丙戊酸和华法林的生物利用度。缓释维拉帕米的血浆水平可有轻微降低，但没有明确的临床意义[64]。

非选择性BAS制剂、考来烯胺和考来替泊可以结合并抑制许多药物的吸收。包括噻嗪类利尿剂、呋塞米、青霉素和吉非贝奇，甚至更多。通常其他药物应在服用非选择性BAS之前1小时或4小时之后服用[67]。服用地高辛、甲状腺素或华法林等毒性和治疗剂量范围较窄的药物时尤其应该特别小心。服用其他药物时对非选择性BAS使用的限制使其药物依从性很差。但当其他药物与非选择性BAS服用时间相近，甚至同时服用，若一些测量性指标如脂蛋白水平、血压或血糖水平能够达标时，BAS的使用限制可以适当放宽。

在一些患者中研究了BAS能否引起脂溶性维生素A、D、E和K以及带负电荷的维生素叶酸的吸收不良。服用考来烯胺的儿童中发现有叶酸水平的降低，每日补充5mg叶酸可以纠正[73]。药物依从性高的服用考来替泊的儿童中发现有维生素A和维生素E的降低，但所有维生素浓度仍维持在正常范围内[74]。服用考来烯胺的患者25-羟维生素D或甲状旁腺素水平没有变化，提示BAS不会引起骨软化症[74,75]。比较少见的是考来烯胺或考来替泊引起维生素K的缺乏，也有低凝血酶原血症合并出血的报道[76]。

（靳文英　译）

参考文献

1. Bergen SS Jr, Van Itallie TB, Tennent DM, Sebrell WH: Effect of an anion exchange resin on serum cholesterol in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959;102:676–679.
2. Effects of cholestyramine, a bile acid sequestering exchange resin: *Nutr Rev* 1961;19:292–293.
3. Hashim SA, Bergen SS Jr, Van Itallie TB: Experimental steatorrhea induced in man by bile acid sequestrant. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961;106:173–175.
4. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, et al: The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;69:325–337.
5. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351–374.
6. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, et al: Colestipol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with hypercholesterolaemia. *Drugs* 1980;19:161–180.
7. Glueck CJ, Ford S Jr, Scheel D, Steiner P: Colestipol and cholestyramine resin. Comparative effects in familial type II hyperlipoproteinemia. *JAMA* 1972;222:676–681.
8. Kawashiri MA, Higashikata T, Nohara A, et al: Efficacy of colestimide coadministered with atorvastatin in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH). *Circ J* 2005;69:515–520.
9. Colestimide. ClinicalTrials.gov. Accessed 11-17-2007.
10. Hofmann AF: The enterohepatic circulation of bile acids in health and disease. In Sleisinger MH, Fordtran JS, (eds): Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 1983, pp 115–131.
11. Love MW, Dawson PA: New insights into bile acid transport. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:225–229.
12. Johns WH, Bates TR: Quantification of the binding tendencies of cholestyramine. II. Mechanism of interaction with bile salt and fatty acid salt anions. *J Pharm Sci* 1970;59:329–333.
13. Claudel T, Staels B, Kuipers F: The farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2020–2030.
14. Grundy SM: Cholesterol metabolism in man. *West J Med* 1978;128:13–25.
15. Grundy SM, Ahrens EH Jr: Measurements of cholesterol turnover, synthesis, and absorption in man, carried out by isotope kinetic and sterol balance methods. *J Lipid Res* 1969;10:91–107.
16. Grundy SM: Treatment of hypercholesterolemia by interference with bile acid metabolism. *Arch Intern Med* 1972;130:638–648.
17. Goodman DS, Noble RP, Dell RB: The effects of colestipol resin and of colestipol plus clofibrate on the turnover of plasma cholesterol in man. *J Clin Invest* 1973;52:2646–2655.
18. Schneider DL, Gallo DG, Sarett HP: Effect of cholestyramine on



cholesterol metabolism in young adult swine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966;121:1244–1248.
19. Moutafis CD, Myant NB: Increased hepatic synthesis of cholesterol after ileal by-pass in monkeys. *Clin Sci* 1968;34:541–548.
20. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al: Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science* 1999;284:1362–1365.
21. Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, et al: Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science* 1999;284:1365–1368.
22. Edwards PA, Kast HR, Anisfeld AM: BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. *J Lipid Res* 2002;43:2–12.
23. Lee FY, Lee H, Hubbert ML, et al: FXR, a multipurpose nuclear receptor. *Trends Biochem Sci* 2006;31:572–580.
24. Yabe D, Brown MS, Goldstein JL: Insig-2, a second endoplasmic reticulum protein that binds SCAP and blocks export of sterol regulatory element-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:12753–12758.
25. Shepherd J, Packard CJ, Bicker S, et al: Effect of cholestyramine on low-density lipoproteins. *N Engl J Med* 1980;303:943–944.
26. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, et al: Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3920–3925.
27. Booker ML: S-8921 (Shionogi). *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:393–395.
28. Telford DE, Edwards JY, Lipson SM, et al: Inhibition of both the apical sodium-dependent bile acid transporter and HMG-CoA reductase markedly enhances the clearance of LDL apoB. *J Lipid Res* 2003;44:943–952.
29. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al: Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;323:946–955.
30. Hofmann AF: The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2647–2658.
31. Mekjian HS, Phillips SF, Hofmann AF: Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man. *J Clin Invest* 1971;50:1569–1577.
32. Oelkers P, Kirby LC, Heubi JE, Dawson PA: Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene *(SLC10A2)*. *J Clin Invest* 1997;99:1880–1887.
33. Staels B, Kuipers F: Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67:1383–1392.
34. Garg A, Grundy SM: Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med* 1994;121:416–422.
35. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, et al: Results of the glucose-lowering effect of WelChol study (GLOWS): A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007;29:74–83.
36. Commerford SR, Vargas L, Dorfman SE, et al: Dissection of the insulin-sensitizing effect of liver X receptor ligands. *Mol Endocrinol* 2007;21:3002–3012.
37. Tomlinson E, Fu L, John L, et al: Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. *Endocrinology* 2002;143:1741–1747.
38. Insull W: Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J* 2006;99:257–273.
39. Adridge MA, Ito MK: Colesevelam hydrochloride: A novel bile acid-binding resin. *Ann Pharmacother* 2001;35:898–907.
40. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al: Colesevelam hydrochloride (Cholestagel). A new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999;159:1893–1900.
41. Hunninghake DB, Bell C, Olson L: Effect of colestipol and clofibrate, singly and in combination, on plasma lipid and lipoproteins in type IIb hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1981;30:610–615.
42. Hunninghake DB, Probstfield JL, Crow LO, et al: Effect of colestipol and clofibrate on plasma lipid and lipoproteins in type IIa hyperlipoproteinemia. *Metabolism* 1981;30:605–609.
43. Insull W, Toth P, Mullican W, et al: Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: A 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76:971–982.
44. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365–374.
45. Lyons D, Webster J, Fowler G, et al: Colestipol at varying dosage intervals in the treatment of moderate hypercholesterolemia. *Br J Clin Pharmac* 1994;37:59–62.
46. Insull W, Davidson MH, Demke DM, et al: The effects of colestipol tablets compared with colestipol granules on plasma cholesterol and other lipids in moderately hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1995;112:223–235.
47. Vecchio TJ, Linden CV, O'Connell JMJ, et al: Comparative efficacy of colestipol and clofibrate in type IIa hyperlipoproteinemia. *Arch Intern Med* 1982;142:721–723.
48. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365–374.
49. Davidson MH, Toth P, Weiss S, et al: Low-dose combination therapy with colesevelam hydrochloride and lovastatin effectively decreases low-density lipoprotein cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2001;24:467–474.
50. Hunninghake D, Insull W, Toth P, et al: Coadministration of colesevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis* 2001;158:407–416.
51. Knapp HH, Schrott H, Ma P, et al: Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001;110:352–360.
52. Pan HY, DeVault AR, Swites BJ, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin alone and with cholestyramine in hypercholesterolemia. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:201–207.
53. Denke MA, Grundy SM: Efficacy of low-dose cholesterol-lowering drug therapy in men with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1995;155:393–399.
54. Davidson MH, Dicklin MR, Maki KC, Kleinpell RM: Colesevelam hydrochloride: a non-absorbed, polymeric cholesterol-lowering agent. *Exp Opin Invest Drugs* 2000;9:2663–2671.
55. Malloy MJ, Kane JP, Kunitake ST: Complementarity of colestipol, niacin, and lovastatin in treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 1987;107:616–623.
56. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233–3240.
57. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–1298.
58. Bays H, Rhyne J, Abby S, et al: Lipid-lowering effects of colesevelam HCl in combination with ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2191–2200.
59. McKenny J, Jones M, Abby S: Safety and efficacy of colesevelam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipidemia. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1403–1412.
60. Bays HE, Davidson M, Jones MR, Abby SL: Effects of colesevelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2006;97:1198–1205.
61. Devaraj S, Autret B, Jialal I: Effects of colesevelam hydrochloride (WelChol) on biomarkers of inflammation in patients with mild hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2006;98:641–643.
62. Watts GF, Lewis B, Brunt JN, et al: Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS) *Lancet* 1992;339:563–569.
63. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al: Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990;264:3007–3012.
64. WelChol (colesevelam) product information. Physicians Desk Reference. Montvale, NJ, Thomson PDR, 2005, pp 2978–2979.
65. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS: Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* 2006;119:400–409.
66. Stone NJ, Blum CB: Management of Lipids in Clinical Practice, 5th ed. Caddo, OK, Professional Communications, 2005, pp 284–289.



67. Colestid (colestipol) product information. Physicians Desk Reference. Montvale, NJ, Thomson PDR, 2004, pp 2740–2742.
68. Spence JD, Huff MW, Heidenheim P, et al: Combination therapy with colestipol and psyllium mucilloid in patients with hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 1995;123:493–499.
69. Abraczinskas D, Goldfinger SE: Intestinal gas and bloating. In Rose BD (ed): UpToDate. Waltham, MA, UpToDate, 2007.
70. Adult Treatment Panel III: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Bethesda, MD, NIH Publication No. 02-5215, National Institutes of Health, 2002, pp. VI-9–VI-10.
71. Crouse JR III: Hypertriglyceridemia: A contraindication to the use of bile acid binding resins. *Am J Med* 1987;83:243–248.
72. Witztum JL, Schonfeld G, Weidman SW, et al: Bile sequestrant therapy alters the compositions of low-density and high-density lipoproteins. *Metabolism* 1979;28:221–229.
73. West RJ, Lloyd JK: The effect of cholestyramine on intestinal absorption. *Gut* 1975;16:93–98.
74. Schwarz KB, Goldstein PD, Witztum JL, Schonfeld G: Fat-soluble vitamin concentrations in hypercholesterolemic children treated with colestipol. *Pediatrics* 1980;65:243–250.
75. Hoogwerf BJ, Hibbard DM, Hunninghake DB: Effects of long-term cholestyramine administration on vitamin D and parathormone levels in middle-aged men with hypercholesterolemia. *J Lab Clin Med* 1992;119:407–411.
76. Vroonhof K, van Rijn HJ, van Hattum J: Vitamin K deficiency and bleeding after long-term use of cholestyramine. *Neth J Med* 2003;61:19–21.

第 24 章

胆固醇吸收抑制剂

G.D. Norata 和 A.L. Catapano

引言

人体需要甾醇进行大量的生理学过程，然而过量的制造或吸收甾醇却是有害的，因为这可能会导致动脉粥样硬化。食物中胆固醇的吸收、内源性胆固醇的合成、胆汁中胆固醇的分泌，这三者的净效应调节着整个机体的胆固醇的平衡，这种平衡是通过转化为胆汁酸或直接分泌胆固醇而实现的[1-3]。最近的研究极大地提高了我们在分子水平上对于肠道胆固醇吸收的认识[4]。核激素受体［如肝X受体（liver X receptor，LXR）、类法尼醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）、类视黄醇X受体（retinoid X receptor，RXR）］通过对胆固醇代谢中的几个基因的转录调节，实现对食物中甾醇的吸收调节[4]。这些基因中之一编码一种分子即ATP结合盒转运蛋白［ATP-binding cassette（ABC）transporter］，这种分子能将肠道细胞内的食源性胆固醇转移至肠腔中，从而限制胆固醇的吸收量[4]。通过同样的机制，ABC转运蛋白也能有效阻止植物甾醇的吸收。此外，影响肠道甾醇吸收的另一个重要步骤是胆固醇酯的合成。而小肠中缺乏胆固醇酯化酶的老鼠吸收食物中胆固醇的能力下降，不易得食源性的高胆固醇血症、胆结石和动脉粥样硬化[4]。另外，近来发现，胆固醇的转运中还有一个关键的酶，名为尼曼-皮克C1样1蛋白（Niemann-Pick C1-like 1 protein，NPC1L1）。缺乏NPC1L1的小鼠对胆固醇的吸收减少，并且缺乏对依折麦布的反应，这表明NPC1L1可能会成为新的降胆固醇药物的主要目标。

过去的15年中，由于他汀类药物作为主要的治疗手段出现，使得高胆固醇血症的药物治疗有了很大的变化；即治疗的焦点由减少脂肪的摄入变成对体内胆固醇的调节。但是，许多患者在单独服用他汀类药物或贝特类药物或离子交换树脂时不能使低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein，LDL）水平达标。因此，需要将不同作用机制的药物联合使用。目前正在对一些新的分子进行深入的研究，依折麦布是一种特异的胆固醇吸收抑制剂，它对现有的主要降脂药是一个补充。

本章中我们将首次重点关注胆固醇吸收的分子机制，以及不同的降脂药物如何直接或间接地影响胆固醇的吸收。

肠道中胆固醇的吸收

在肠腔中，食源性胆固醇在胆盐、胆固醇和脂肪酸的作用下以微胶粒的形式运送到肠黏膜细胞的刷状缘[4,5]。这些微胶粒和吸收胆固醇的肠道细胞两者间的最初的接触点是在肠细胞刷状缘的表面[4,5]。在吸收的过程中，胆固醇被特异的从微胶粒中转移出来：主要在十二指肠和空肠中被



吸收，但是胆汁酸在这些部位的吸收水平低到无法测得。特异的胆汁酸转运位于回肠，这些转运蛋白吸收胆汁酸并将其转运回肝，形成肠肝循环[5]。NPC1L1是肠道胆固醇吸收过程中的一个重要酶，它在促进胆固醇跨肠细胞刷状缘膜的转运中起到了重要作用[6]。这一重要的蛋白质在动物的小肠中大量的表达，而缺乏NPC1L1的老鼠对于甾醇的吸收明显减少。依折麦布是这种转运过程的一种特异的抑制剂，可以将血浆胆固醇水平降低15%～25%。数年前，人们认为非胆固醇类的甾醇不会被吸收；但是近来通过对谷甾醇血症或植物甾醇血症的研究发现了不同的情况。其中，植物甾醇血症是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病，是由于对胆固醇的吸收增多以及胆汁中胆固醇和植物甾醇的分泌减少所致，这些胆固醇和植物甾醇累积在组织中，引起肌腱黄色瘤和早发冠心病。该病是由于两个ABC转运蛋白——ABCG5和ABCG8的突变引起的，这两个转运蛋白位于肠细胞的顶膜和肝的微管膜上。当功能正常时，这些蛋白一起形成一个完整的、有活性的转运蛋白，它通过动态地将胆固醇和植物甾醇由肠细胞泵回到肠腔中作用可以限制植物甾醇和胆固醇的净吸收。这些转运蛋白也可以通过加强胆固醇和植物甾醇向胆汁中的分泌来促进甾醇在肝中的清除。缺乏*abcg5/abcg8*基因的老鼠模拟了人类谷甾醇血症的主要显型[6,7]。通过酰基辅酶A：胆固醇酰基转移酶（acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase，ACAT）的作用，游离胆固醇和脂肪酸被吸收后在肠细胞中被再酯化，与甘油三酯、磷脂和载脂蛋白（apolipoprotein，apo）B-48混在一起进入乳糜微粒，最终从肠细胞的基底侧被分泌出来，从这里进入淋巴管并最终被运送至周围循环[4,5]（图24-1）。

最近的研究极大地增进了我们在分子水平对肠道甾醇吸收的认识。其中，有两个核激素受体参与了胆固醇内稳态的调节：LXR和FXR。LXR和FXR的天然配体包括氧化甾醇（胆固醇衍生物的氧化物）和胆酸[8,9]。配体活化的LXR或FXR与另外一种核激素受体RXR形成异质二聚体，从而调节转录活性。这些异质二聚体控制着参与胆固醇代谢的几种重要基因的转录，有时彼此之间互相抗衡。FXR-RXR和LXR-RXR活化后的胆固醇降低有两种机制[10,11]。第一种机制为：FXR-RXR异质二聚体抑制CYP7A1的表达，减少胆汁酸的合成。因为非极性脂质（如胆固醇）在肠道的水性环境中的溶解度有限，需要胆汁酸来溶解这些非极性复合物，促进它们的吸收。通过抑制胆汁酸的生成，活化的FXR-RXR异质二聚体降低了食物中胆固醇的溶解和吸收。即使LXR-RXR异质二聚体的活化不能与FXR-RXR介导的CYP7A1表达受抑制势均力敌，但活化的LXR-RXR异质二聚体仍可以通过诱导ABC转运蛋白（特别是ABCA1）在肠道中的表达对胆固醇的稳态产生有力的影响。ABCA1表达的增加通过对RXR配体的调控减少胆固醇的吸收，这是胆固醇降低的第二种机制。ABCA1可将胆固醇从肠细胞中泵回到肠腔中，从而减少胆固醇的吸收[12]。例如，使用RXR配体治疗的小鼠，其LXR-RXR异二聚体的活化增加，从而肠道中ABCA1的表达增加。因此，核激素受体RXR、LXR和FXR，包括过氧化物

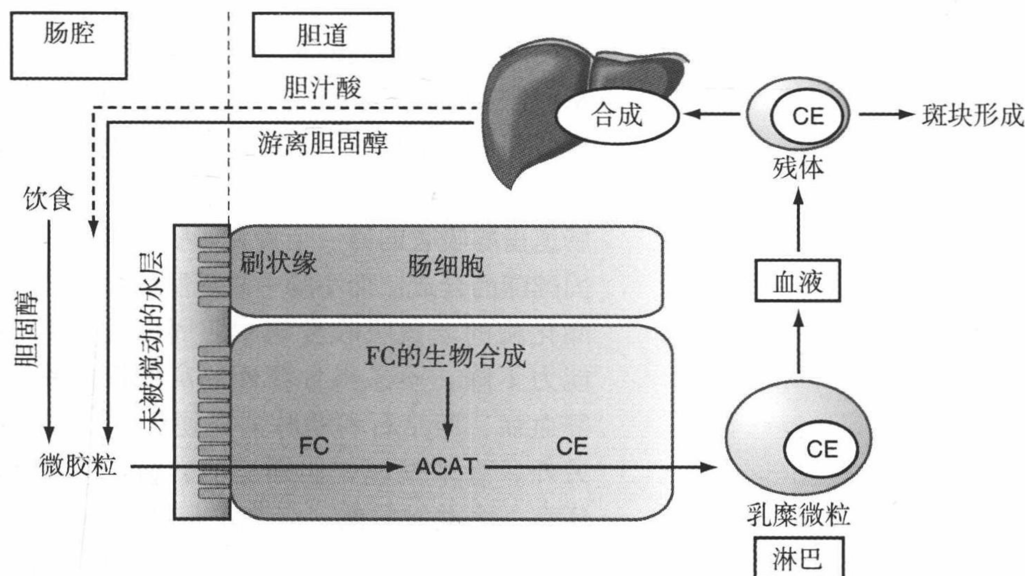


图24-1　外源性胆固醇的代谢途径。外源性胆固醇在分泌至肠道的胰腺酯酶作用下水解成游离胆固醇（FC）。然后由微胶粒转运至肠道细胞刷状缘，由此通过上皮细胞膜弥散至细胞内部。在平滑内质网中，外源性胆固醇被酰基辅酶A：胆固醇酰基转移酶（ACAT）转化成胆固醇酯（CE），然后被包装进乳糜微粒。这些乳糜微粒通过胸淋巴导管被泵入血液中，在血液中，脂蛋白酯酶将其水解成乳糜微粒残渣。然后，这些颗粒被转运至肝作进一步处理，如果这些颗粒足够小（≤45nm），也可以通过跨细胞囊泡进入动脉细胞。

酶增殖体活化受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）竞争物，它们的药理学活化后直接影响着ABCA1的表达和活化[13,14]，这也为控制高胆固醇血症提供了药理学研究的目标。除了转运胆固醇外，ABC转运蛋白可能也参与植物甾醇的代谢。正常情况下，人类肠道对植物甾醇的吸收具有有效的屏障；也就是说，与食物中40%～60%的胆固醇被吸收相比，只有不到5%的植物甾醇被吸收[15,16]。由于植物甾醇也优先被肝清除并被分泌到胆汁中，所以人血浆中植物甾醇的浓度通常很低[17]。β-谷甾醇血症是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病，在这种疾病的患者体内，原有的植物甾醇的吸收屏障被破坏了，导致大量植物甾醇在多数组织中沉积[18]。因此，几乎所有患者都很早就患上了冠心病。1998年发现这一基因缺陷定位于染色体2p21[19]，最近，两组研究者各自发现这些基因是ABC转运蛋白家族的成员[20,21]。此外，ABCG5和ABCG8是两种半转运蛋白，可形成一个完整的有活性的转运蛋白。当植物甾醇和贝类甾醇以及胆固醇吸收入肠细胞后，ABCG5和ABCG8介导三者从肠细胞转运回肠腔中，因此减少了三者的吸收；ABCG5或ABCG8突变将导致转运蛋白功能障碍，从而不能从体内清除植物甾醇和贝类甾醇[12]。另外一个在甾醇吸收的过程中起重要作用的分子是ACAT，这种酶可以促进胆固醇酯的合成[22-24]。细胞内的游离胆固醇酯化后使得胆固醇可以以中性脂质的形式在细胞液小滴中储存。另外，胆固醇酯的合成也参与了胆固醇包装成脂蛋白小体输出的过程。在肠道胆固醇吸收过程中，胆固醇酯化的精确作用尚未完全明了。然而，由于肠细胞仅摄取游离胆固醇，但却将大部分胆固醇酯分泌至脂蛋白颗粒（乳糜微粒）中，所以胆固醇酯的合成在加强胆固醇的吸收中起到了重要作用，这可能是通过建立细胞内游离胆固醇弥散梯度来实现的[4]。

影响胆固醇吸收的药物

目前已知有多种药物可以影响胆固醇的吸收（图24-2）。这其中包括一些分子，如植物甾醇和胆汁酸螯合剂，它们可以妨碍胆固醇分散至微胶粒中，这可以限制和减少胆汁酸的重吸收。最近研制

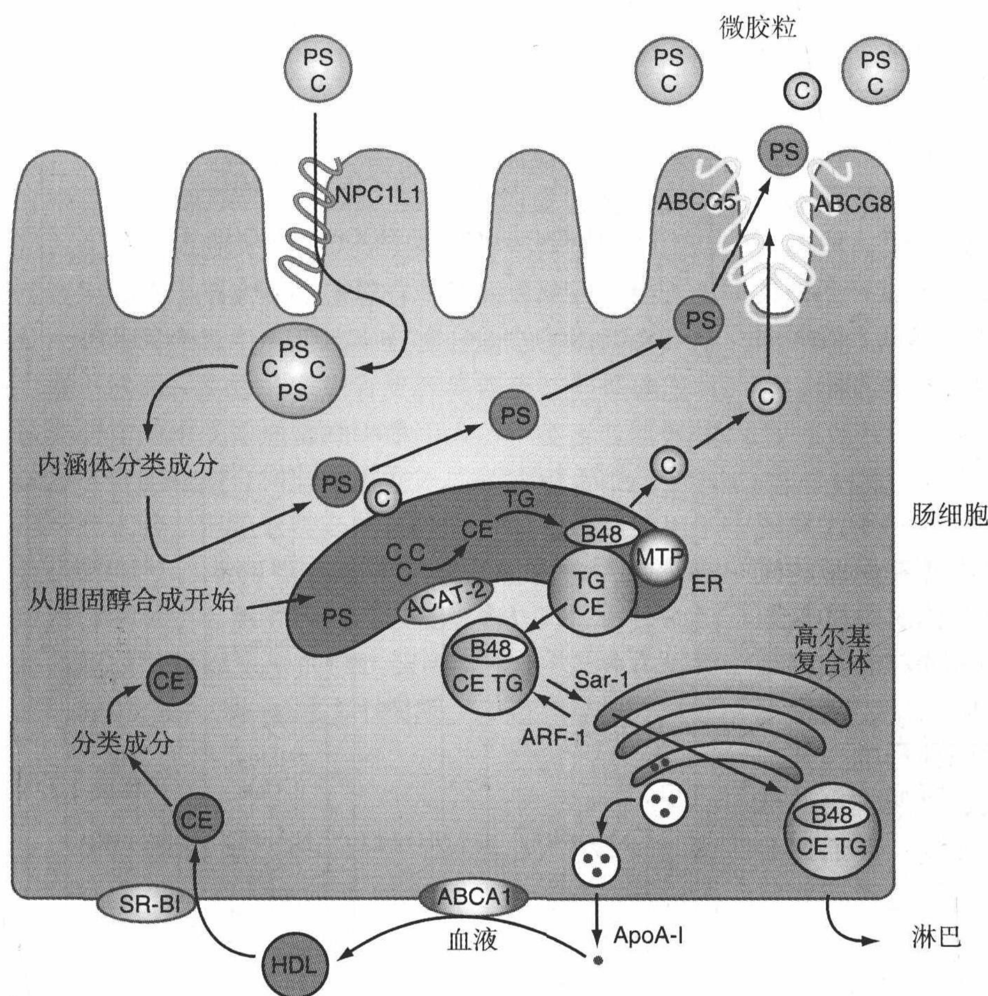
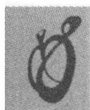


图24-2 胆固醇吸收的抑制。大多数进入肠腔的胆固醇（C）是胆源性胆固醇，其余的来自食物。肠腔内的胆固醇先被包装至微胶粒，然后被肠细胞刷状缘膜上的微绒毛摄取。胆汁酸螯合剂（即考来烯胺）通过减少胆汁酸池的大小和微胶粒的形成来降低胆固醇吸收的效率。植物甾醇（PS）通过与胆固醇竞争在微胶粒中的溶解度或竞争易化小肠摄取甾醇的蛋白质来限制胆固醇的吸收。胶束中胆固醇的摄取受胶束中胆固醇的浓度和渗透系数的驱动，包含了尼曼-皮克C1样1蛋白（NPC1L1）。胆固醇一旦进入上皮细胞，就被酰基辅酶A：酰基转移酶（ACAT-2）酯化，并被包装进乳糜微粒（CM）然后被吸收，或在ATP结合盒转运蛋白A（ABCA1）的帮助下返回肠腔。如果ACAT-2的活性被抑制或ABCA1基因的活性上调，则胆固醇的吸收就会被抑制。除此以外，新的降脂手段包括通过外源性途径选择性抑制肠道胆固醇的吸收。Apo，载脂蛋白；B48，apoB-48；CE，胆固醇酯；ER，内质网；HDL，高密度脂蛋白；MTP，微粒体甘油三酯转运蛋白；SR-B1，清道夫受体B族1型；TG，甘油三酯。



出一些新的具有特异性靶点的选择性分子，包括依折麦布，它可以抑制NPC1L1；此外，ACAT抑制剂可以使胆固醇酯化；微粒体甘油三酯转移蛋白（microsomal triglyceride transfer protein，MTP）抑制剂可以间接影响胆固醇的吸收。

植物甾醇

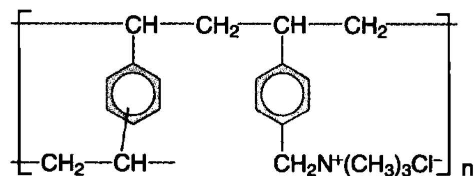
植物甾醇是在各种植物性食物中都存在的胆固醇样分子，在植物油中的浓度最高[25]。它们被吸收的量很少，但是却能抑制肠道胆固醇的吸收，包括内源性胆汁胆固醇的再循环，后者是胆固醇清除的一个关键步骤。天然饮食植物甾醇摄入量从每天167mg至437mg不等。由于植物甾醇在水中和脂肪中的溶解度都有限，这使得通过饲养方式研究其生物学效应的想法难以实现。但当植物甾醇和长链脂肪酸酯化后将其脂溶性增加了10倍，这样可以通过脂肪类食物如人造奶油每天喂入数克的植物甾醇[25]。若以酯化物2g/d的量计算，可以将LDL胆固醇降低10%，其中，Δ^5-甾醇和5α-还原甾醇（stanols）间的高胆固醇血症活性无明显差别。植物甾醇在与卵磷脂乳化后也可以分散入水，将其加入食物后可以减少胆固醇的吸收。与这些研究相比，饮食中低植物甾醇水平的作用方面有关情况却知之甚少[25]。然而，其他无甾醇饮食研究中可以测量到的最低胆固醇吸收量为150mg，这表明天然食物中植物甾醇可能具有重要的临床意义。最近有文献报道，在饮食中加入植物甾醇是安全的，可测量到的吸收量和血浆水平都很低[26]。然而，大剂量植物甾醇的效应仍需谨慎评价。不过，多种食物中增加植物甾醇的累计摄入量可能是降低人群胆固醇水平、预防人群中冠心病发生的一种重要方法。

胆酸结合树脂

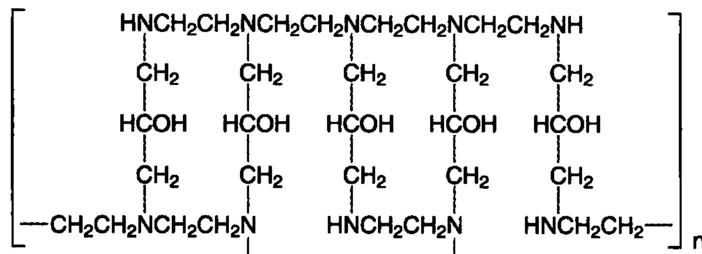
影响胆固醇吸收的药物是在20世纪60年代发现并被应用于临床的，其可以阻止胆固醇在回肠的吸收，用来减少食物中胆固醇的摄取，同时也降低胆酸[27]。最早的两个树脂，即考来烯胺和考来替泊都是胆酸（阴离子）-结合交换树脂（图24-3）。二者都不能被吸收进入体循环，也不受消化酶的影响。其临床效益是间接的。当胆酸被结合后经粪便排出，从而减少了胆酸在回肠中的重吸收。此外，肝通过合成胆固醇来应对胆酸需求的增加。由于这类药物需要在液体中混合，故其作用受到限制。另外，由于服用不方便，再加上味道差以及胃肠道副作用，限制了此类药物的最大剂量为：考来烯胺24g/d，考来替泊30g/d——这一剂量已经足以将血清胆固醇降低15%～17%，或将血清LDL胆固醇降低18%～25%[28]。胃肠道副作用（最常见的是恶心和便秘）通常在低剂量（2g/d）时就出现了，并且随着剂量的增加而增加。尽管有部分患者会接受这种药物，但是大多数患者会在几周内停用胆酸螯合树脂。应该检查患者的脂溶性维生素的水平，无论其是否有严重的反应，如长期的脂肪泻。

关于早期降脂药物一直以来被关注的是其潜在的类固醇激素水平降低的问题，因为类固醇激素就像胆汁一样，是由胆固醇合成的。其中，许多研究观察了正常人群和血脂异常人群中的各种指标，以此作为类固醇激素生成是否足够的指标。在所有这些研究中，人体生长没有受限；性成熟、精子生成和生育没

考来烯胺



考来替泊



考来维仑

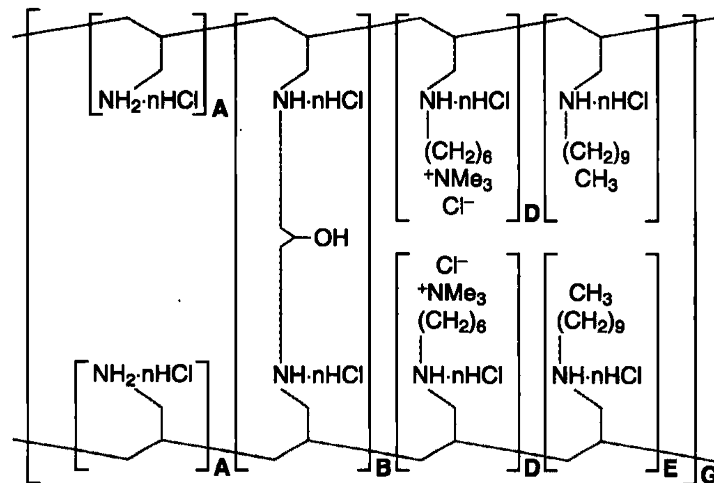


图24-3 胆汁酸螯合剂的分子结构。

有受影响；其他类似的指标如肾上腺皮质激素刺激后的类固醇生成也都是正常的。早期关于树脂的研究表明，类固醇激素的水平确实下降了，但是很少低于正常值的下限；而且，患者受刺激后的反应通常和未服用调脂药物的人一样迅速[29]。

考来维仑是一种新的胆酸结合树脂[29]，其本质上是一种"剪裁更讲究"的化合物，可以在给定长度的多聚物脊柱上提供更多的胆酸结合位点。不过，降低同样幅度的LDL胆固醇所需的考来维仑的剂量要小于考来替泊和考来烯胺[29]。与他汀类药物联合使用，考来维仑的作用有显著的增加。例如，联合使用20mg辛伐他汀和2.3g考来烯胺可以减低LDL胆固醇42%，其幅度和10mg辛伐他汀与3.8g考来维仑联用相当。又如，10mg阿托伐他汀和3.8g考来维仑联用可以将LDL胆固醇降低48%，其幅度和单独应用阿托伐他汀40mg相当[30]。尽管考来维仑可以有效地与胆酸和胆固醇相结合，但是却和地高辛、洛伐他汀、美托洛尔、奎尼丁、丙戊酸以及华法林没有明显的相互作用[31]。对有大型胃肠道手术病史的患者、吞咽困难的患者、显著的高甘油三酯血症患者、有或疑有脂溶性维生素缺乏的患者中，使用考来维仑应慎重。

胆酸结合树脂已广泛用于降低未成年人的胆固醇水平。已有多项研究报道了长期应用该药的经验，尽管这些研究中的大多数样本量都较小。不过，在未成年人中使用该药要想达到显著的效果，应根据体表面积调整剂量，或使用约成人剂量的一半。此外，和成人一样，使用树脂并不降低血中脂溶性维生素的水平，除非患者有明显的胃肠道疾病。另外，在儿科患者中应用这些药物时通常需加用多元维生素。然而，尽管儿童患者更容易停药，但是他们对这类药物的耐受性通常好于成年人，不良反应明显较少。尽管胆酸结合树脂没有在未成年人患者中行安慰剂对照试验，但是这类药物已经安全、有效地使用了至少20年了。有证据表明，三联药物治疗（联合使用植物酯和中等剂量的他汀以及树脂）可以有效地控制高胆固醇血症患者的LDL胆固醇水平[32]，并在将来的研究中会进一步探讨这个问题。

依折麦布

依折麦布（SCH 58235）（图24-4）是一种非常有效的选择性胆固醇吸收抑制剂，它通过抑制胆固醇跨肠壁的转运来减少食物中和胆源性胆固醇的吸收[33,34]。

对依折麦布作用机制的认识的重大进展发生在2004年，当时Altmann、Davis及其团队分析了来自人类和大鼠小鼠的胃肠道cDNA库的序列数据后，找出一些有特征的蛋白质，如跨膜区域和具有已知的胆固醇敏感性，希望在一个公认的胆固醇转运体上看到这些特征[35]。在研究中发现了一种候选物质，即NPC1L1蛋白，其基因在小鼠体内由*Npc1l1*编码，在人类由*NPC1L1*编码。NPC1L1在2000年首次被介绍[36]；其名字来源于这一事实：其氨基酸与尼曼-匹克C1型蛋白（NPC1）有42%的相似，这一蛋白编码一种与细胞内胆固醇转运有关的蛋白质，该蛋白也是C1型尼曼-匹克病的致病基因[37]。在大鼠、小鼠和人类的小肠中，NPC1L1 mRNA呈高水平表达[35]。除了人类肝脏也有类似肠道的表达水平外，NPC1L1在其他组织中的表达都少于肠道的10%，但与普遍表达NPC1的组织相比，NPC1L1在很多组织中都很难检测到。此后，进一步对大鼠小肠的十二指肠-回肠轴进行分析后发现，Npc1L1 mRNA和Npc1L1蛋白的表达峰值出现在近端空肠，这也正是甾醇吸收的主要部位[35]。

有趣的是，依折麦布也可以通过抑制NPC1L1和ANX2/CAV1来阻碍人类巨噬细胞摄取氧化的LDL[38]，这表明该药的作用可能不止局限在肠道上皮。此外，位于刷状缘膜上的氨基肽酶N（CD13）可能是依折麦布的另一个分子靶点。依折麦布可以和氨基肽酶N结合，从而阻止肠腔中胶束中的胆固醇的细胞内吞作用[39]。而且，体外试验已经直接证实了该药和NPC1L1之间的相互作用。Garcia-Calvo及其团队[40]设计了一个结合试验，表明标记的依折麦布葡萄糖苷酸特异性的限定在肠道上皮刷状缘膜的单一位点上以及表达NPC1L1的胚胎肾细胞上。此外，依折麦布及其类似物与重组NPC1L1的亲和力难以与天然肠细胞膜上的情况相鉴别。依折麦布葡萄糖苷酸与NPC1L1的分离常数的数值已经在肠道细胞膜和表达NPC1L1的人胚胎肾细胞的各种标本中进行了测量。其中，亲和力最高的是恒河猴，与之相比大鼠和人类的亲和力中等；最低的是小鼠，这也与在体试验的结

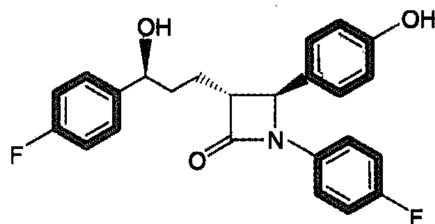


图24-4 依折麦布（SCH 58325）的分子结构。



果相关性很好。检测到与野生型小鼠相比，依折麦布不影响Npc1L1-/-小鼠的胆固醇吸收。这些研究说明NPC1L1是依折麦布作用的靶点。最近的研究发现，NPC1L1在灵长类动物的肝细胞膜中表达，并且可以易化肝细胞瘤细胞对胆固醇的摄取[41]。另外，转基因小鼠在肝细胞中表达人NPC1L1（L1-TG小鼠），这种小鼠的胆汁中胆固醇的浓度下降10～20倍，而磷脂和胆汁酸浓度没有明显下降。这种降低伴随着血浆胆固醇水平升高30%～60%，其机制主要是由于富含apo-E的HDL的累积造成的。这些动物的胆汁胆固醇浓度和血浆胆固醇浓度在使用依折麦布治疗后都恢复正常。这些发现提示，在人类，依折麦布能通过抑制肠道和肝中NPC1L1的功能以降低血浆胆固醇水平；而且，肝的NPC1L1可能参与保护机体免受过多胆汁胆固醇丢失的问题[41]。

此外，依折麦布影响肠道胆固醇的吸收，而对甘油三酯、脂肪酸、胆酸或脂溶性维生素的吸收没有影响[34]，但不像胰腺酯酶抑制剂（如奥利司他，orlistat）会影响甘油三酯的吸收和降低脂溶性维生素的吸收[42]。而且，依折麦布不同于胆酸螯合剂（如考来烯胺），后者影响维生素A、维生素D、维生素E、维生素K、牛磺胆酸和胆酸的吸收[43]。依折麦布经Ⅱ级代谢[33]产生一个葡萄糖苷酸化产物，也具有药代动力学活性。在啮齿动物，经过十二指肠内转运后，依折麦布在肠壁内迅速而广泛的葡萄糖苷酸化并吸收入门脉血浆中，然后经肝进入胆汁中，这一过程在数分钟内即完成[33]。一旦葡萄糖苷酸化，此外，依折麦布就进入肠肝循环，反复进入最初作用的部位（即肠道），于是限制了其在外周中的暴露。这种再循环过程可以解释依折麦布作用时间长的原因。依折麦布位于肠壁中，类似于葡萄糖苷酸酚（SCH 60663）[33]。有一项对照试验发现，葡萄糖苷酸化的依折麦布抑制胆固醇吸收的作用比依折麦布还要强[33]。葡萄糖苷酸化的依折麦布位于肠绒毛上，或许这是它作用增强的原因。有研究显示，在大鼠胆管中插入导管，并在静脉中注射^{3}H-依折麦布（放射性标记的依折麦布），利用这种方法证实了依折麦布定位和作用的部位在肠绒毛上[33]。对这些大鼠肠道的自动放射性分析显示，依折麦布广泛位于肠绒毛上，尤其是集中于肠绒毛的尖部。此外，在各种动物模型上进行的基础研究表明，单独使用依折麦布时具有降脂和抗动脉粥样硬化的作用，与他汀类药物联用时具有协同作用。例如，在胆固醇饲养的恒河猴中，依折麦布有剂量依赖的降低血浆胆固醇［ED_{50}=0.0005mg/（kg・d）］和LDL胆固醇的作用[44]。又如在apoE基因敲除的小鼠中，依折麦布可以降低血清胆固醇水平超过50%，并且可以减少颈动脉和主动脉动脉粥样硬化（分别是97%和47%～87%）[45]。除此，依折麦布抑制了胆固醇饲养的狗［ED_{50}=0.007mg/（kg・d）］的血浆胆固醇水平的升高[46]。而在无胆固醇饲养的动物中，依折麦布仅能使血浆胆固醇水平中度降低，其类似于肝胆固醇合成上调的结果[47]。总之，依折麦布可以减少食源性和胆源性胆固醇从肠道中向肝中转运，使得肝中胆固醇的储备减少，并且引起肝3-羟-3-甲基戊二酰-辅酶A（3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A，HMG-CoA）还原酶的活性下降，故该药对他汀类药物降低血浆胆固醇浓度的作用是一种补充，即依折麦布能抑制胆固醇的吸收，而他汀类药物能降低胆固醇的合成。这种协同降低血浆总胆固醇浓度的作用可以在使用依折麦布［0.007mg/（kg・d）］和洛伐他汀［5mg/（kg・d）］治疗的狗身上见到，同样也见于依折麦布和普伐他汀［2.5mg/（kg・d）］或氟伐他汀［2.5mg/（kg・d）］治疗的狗身上[46]。

在人类，依折麦布单药治疗的有效性和安全性已经在Ⅱ期研究中进行了评价，选用的是轻到中度原发性高胆固醇血症（LDL胆固醇=130～250mg/dl并且TG≤350mg/dl）的患者，给这些患者服用依折麦布10mg共12周，结果显示，与安慰剂相比，依折麦布可以使LDL胆固醇降低17.3%～18.5%[47,48]。这一疗效在2周内开始出现，并且在12周的治疗期间持续存在。无论患者的危险因素情况、性别、年龄、种族或基线血脂情况，依折麦布的疗效在各个亚组间是一致的[47,48]。而且HDL胆固醇水平有一定的升高（2.3%～2.9%）。该药物的不良反应与安慰剂组相似。总的来说，导致停药的不良反应性质、数量和形式在两组间无明显差异（安慰剂组和依折麦布组分别有3%和4%的患者因不良反应停药）。此外，肝酶升高的发生率［连续2次间隔至少1周的随访中，谷丙转氨酶（ALT）或谷草转氨酶（AST）≥正常上限（ULN）的3倍］在两组都小于1%。而且两组中肌酶升高［肌酸激酶（creatine kinase，CK）≥正常上限的10倍］的发生率都小于1%。除此之外，所有这些化验指标的升高都是无症状的，并在继续治疗的情况下呈一过性升高或在停药后呈可逆性恢复（表24-1）。

依折麦布（10mg/d）对于胆固醇的吸收和合成、甾醇的分泌、血浆胆固醇和非胆固醇甾醇的浓度的



影响已在轻到中度高胆固醇血症患者身上进行了研究[49]。结果显示，依折麦布可以使胆固醇的吸收降低54%（$P<0.001$），同时可以使胆固醇合成增加89%；而且，胆酸的合成只是轻度而不是明显的增加。这些结果表明，依折麦布不仅能抑制胆固醇的吸收，而且能促进胆固醇合成的代偿性增加，继而导致临床上相应的LDL胆固醇和总胆固醇浓度下降。除此以外，依折麦布也降低血浆中非胆固醇类谷甾醇和菜油甾醇的浓度，这表明对于这些化合物的吸收也是降低的。

尽管他汀类药物很有效，但是仍有很多患者服用他汀类药物不能使血脂达到美国胆固醇教育计划成人治疗委员会Ⅲ（U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）所制定的标准。不过，联合使用作用于不同途径的调脂药物可以更有效地降低LDL胆固醇[50]。例如，依折麦布加他汀类药物（80mg）降低LDL胆固醇的作用比单纯将他汀类药物剂量从40mg加至80mg要强将近4倍，这是在纯合子家族性高胆固醇血症的患者中推荐使用的最大剂量[51]。用药2周内就可以见到LDL胆固醇下降，并在整个研究过程中持续存在，在接受饮食治疗的患者中也是这样，其中一半的患者伴随着LDL的血浆净化[51]。若与其他类型的高胆固醇血症患者相比，纯合子家族性高胆固醇血症的患者中药物治疗降低LDL胆固醇有其局限性（包括大剂量他汀治疗），这使得这些研究结果的相关性更为突出。同样，依折麦布在其他类型的严重高胆固醇血症中也有相对好的效果。纯合子家族性高胆固醇血症的患者上调LDL受体的能力有限（这是依折麦布诱导LDL胆固醇降低、抑制胆固醇在肠道刷状缘吸收的主要机制，而这一机制似乎在这类患者的病理生理环境中不起作用），这就严重限制了他汀类药物在该类患者中的疗效。总的来说，在安全性方面，依折麦布和他汀类药物联用与单独使用他汀类药物相比具有相似的耐受性和安全性；并与他汀或安慰剂相比，依折麦布没有更多的肌病或肌炎发生[51]。

而且，当与他汀联用时，依折麦布在药代动力学方面对他汀、地高辛、口服避孕药（乙炔雌二醇和左旋炔诺孕酮）、格列吡嗪、甲磺苯丁脲、咪达唑仑或华法林没有影响[51]，因为依折麦布不通过细胞色素P450代谢。此外，依折麦布和他汀联用的有效性已经在洛伐他汀[52]、辛伐他汀[53]、普伐他汀[54]和阿托伐他汀[55]试验中得到了证实（图24-5）。而且，依折麦布与低剂量他汀联用要比单纯将他汀加量的调脂的效果更好[52-55]。荟萃分析结果显示，联合治疗可以使LDL胆固醇进一步下降14%～18%，甘油三酯进一步下降10%，HDL胆固醇进一步提高5%。值得注意的是，最近的一项研究发现，依折麦布和阿托伐他汀联用与单独使用阿托伐他汀相比，可以使高敏C反应蛋白进一步下降10%[55]。这一发现表明，联合用药有更强的抗炎作用，这可能是依折麦布对血脂总的复杂的影响结果。

在临床实践中，依折麦布和他汀联用可以使更多的患者其LDL胆固醇水平达标，患者的血脂水平有更大程度的降低，而这很少是在将药物加量的基础上实现的，而对于那些单独使用他汀类药物已经达到最大剂量仍不能达标的患者来说，联合用药可以有较好

表 24-1 依折麦布单药治疗：治疗相关的临床和实验室不良反应

	安慰剂（*n*=226）	依折麦布（*n*=666）
临床不良反应*		
上呼吸道感染	25（11%）	57（9%）
头痛	18（8%）	53（8%）
背痛	11（5%）	33（5%）
肌肉骨骼痛	9（4%）	31（5%）
关节痛	12（5%）	28（4%）
实验室不良反应		
ALT≥3×ULN，连续测量	0	1（<1%）
AST≥3×ULN，连续测量	1（<1%）	2（<1%）
CK≥10×ULN	1（<1%）	3（<1%）

*两组患者发生率均大于4%。

ALT，谷丙转氨酶；AST，谷草转氨酶；CK，肌酸激酶；ULN，正常值上限。



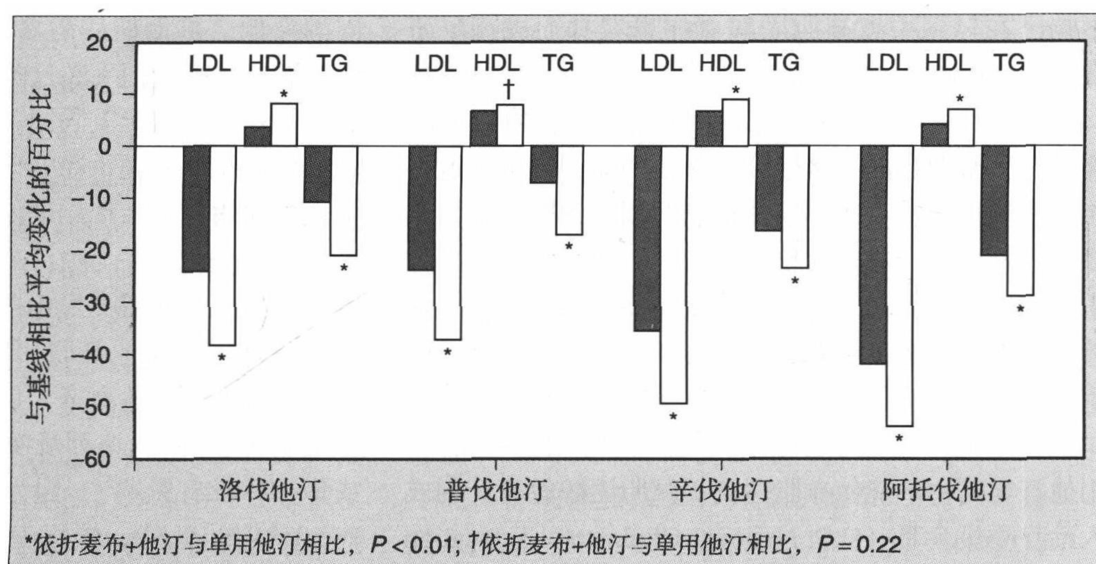


图24-5 联用依折麦布和他汀对血浆中血脂的影响。黑色柱代表他汀与安慰剂相比的平均百分比变化；白色柱代表他汀加用依折麦布与安慰剂相比的平均百分比变化。*依折麦布+他汀与单用他汀相比$P<0.01$；†依折麦布+他汀与单用他汀相比$P=0.22$。HDL，高密度脂蛋白胆固醇；LDL，低密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯。

的耐受性，是一个不错的替代办法。

依折麦布的效果在β-谷甾醇血症的患者中也进行了研究[56]。其中，在一项随机双盲的研究中，入选37名患者随机分成两组，一组服用依折麦布10mg/d，另一组服用安慰剂，共8周，结果发现，依折麦布组谷甾醇和菜油甾醇的浓度仅分别下降了21%和24%，而安慰剂组分别下降了4%和3%。

酰基-辅酶A：胆固醇酰基转移酶抑制剂

肠道细胞仅能摄取游离胆固醇，并且将大部分胆固醇酯分泌至脂蛋白颗粒（乳糜微粒）；于是，胆固醇酯的合成可能是加强胆固醇吸收的重要影响因素，这可能通过建立细胞内游离胆固醇弥散梯度来实现[4]。ACAT-2是小鼠小肠中胆固醇酯化的主要酶，当饲以高脂肪、高胆固醇饮食时，缺乏这种酶的小鼠要比野生型小鼠的血浆胆固醇水平低2倍[57]。阿伐麦布（avasimibe）是一种新型的具有生物活性的口服ACAT抑制剂，该药已经在人体上进行了Ⅲ期临床试验（图24-6）。而且，该药在鼠、狗和人身上使用都是安全的。

另外，在人巨噬细胞体外试验中证实，阿伐麦布不仅加强了游离胆固醇的流出，而且抑制了对修饰的LDL的摄取，从而减少了泡沫细胞的形成[58]。起初，阿伐麦布在体外培养的鼠肝细胞中可以诱导胆固醇7α-羟化酶及增加胆酸的合成；但大鼠服用该药后胆汁成石指数中的胆汁并不增加。该药的降脂作用在胆固醇饲养的动物和非胆固醇饲养的动物中都得到了证实。结果表明，在这些动物模型中可以见到血浆胆固醇水平下降，这主要是因为非HDL胆固醇成分的下降[58]。另外，在一项包括130例男性和女性患者（患有高脂血症和低α脂蛋白血症）的研究中，阿伐麦布50～500mg/d可以显著降低血浆中总甘油三酯和极低密度脂蛋白（VLDL）胆固醇水平[59]。尽管总胆固醇、LDL胆固醇和HDL胆固醇水平没有变化，但是值得强调的是，动物研究的结果表明，阿伐麦布可能在降低胆固醇的作用以外，具有直接的抗动脉粥样硬化的作用。阿伐麦布也有增加斑块稳定性、预防动脉粥样硬化进展的作用[60]。而且阿伐麦布和他汀有协同作用，联合使用可能不仅抑制动脉粥样硬化病变的进展，而且诱导病变的消退，这一作用不依赖于血浆胆固醇水平的变化[61]。还有，在人体上使用血管内超声（intravascular ultrasound，IVUS）对不同剂量的阿伐麦布（50mg/d，250mg/d，750mg/d）对冠状动脉粥样硬化病变的影响进行了研究[62]。令人吃惊的是，不同剂量组的动脉粥样硬化体积分别增加了0.7%、0.8%和1.0%，安慰剂组增加了0.4%（P=NS）。而且在该研究中，安慰剂组的LDL胆固醇水平增加了1.7%，而不同剂量组分别增加了7.8%、9.1%和10.9%（各组间比较均$P<0.05$）。这些数据表明，在人类，阿伐麦布并不能满意的改变动脉粥样硬化，正如IVUS所看到的那样；但是需要进一步在人体上进行研究以阐述这一问题。

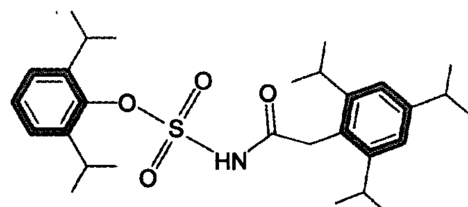


图24-6 阿伐麦布（CI-1011）的分子结构。



微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂

目前正在对脂代谢过程中的不同蛋白和酶进行研究，以便找到限制胆固醇和脂质吸收的新治疗方法。其中，最近有很多研究着眼于对MTP的研究。MTP是一个异二聚体蛋白，由两个部分组成，一个是独特的97-kD的亚单位，另一个是58-kD的普遍存在的多功能蛋白二硫化物异构酶，这一部分具有一个apoB结合域和一个脂质转移域。目前认为这个蛋白作为“伙伴”可以稳定内质网中新生的apoB多肽，并已知该蛋白可以通过穿梭机制来易化脂质从内质网膜到新生的apoB之间的转移。尽管MTP的结合和转移活动是独立进行的，但是这两种活动都是组装和分泌包含apoB的脂蛋白所必需的。MTP短暂与膜相互作用，提取出脂质，再与膜分离，然后结合至其他的膜将脂质传递出去，通过这种方式实现对脂质的转移。MTP抑制剂有作为降脂药的潜能；然而，任何降低富含甘油三酯脂蛋白输出的过程都可能改变脂肪的吸收、促进脂肪肝的形成和肠道中脂肪堆积[63]。MTP抑制剂英普他派在apoE基因敲除的小鼠中已经被证实有降脂作用和抑制动脉粥样硬化的作用。该化合物抗动脉粥样硬化的作用也与抑制餐后甘油三酯的反应有关。但是，该药的研制由于某些未透露的原因中断了。CP-346086是另一种有效的MTP抑制剂。该化合物可以降低动物和人的血浆中包含apoB的脂蛋白浓度，而对HDL水平没有影响。但是CP-346086有与肝脂质堆积相关的不良反应。JTT-130是口服的活性MTP抑制剂。目前该化合物正在进行Ⅱ期临床试验，以评价其对于高脂血症的治疗效果。已经证实该化合物缺乏肝MTP活性，因为它在门脉血流和肝中迅速代谢。若缺乏这种活性，可能会避免类似于系统性活性MTP抑制剂那样的肝毒性[63]。JTT-130临床研究结果的公布将有助于阐述它在抑制脂蛋白合成和肠道中脂质吸收的作用。

小结

血清胆固醇水平主要受两个器官调节：一个是肝，生成胆固醇用于消化；另一个是肠道，从食物和胆汁中吸收胆固醇。最近的研究表明，NPC1L1、ABCG5、ABCG8、LXR和FXR参与了肠细胞中胆固醇的代谢，这些可能是抑制胆固醇吸收和控制纯合子谷甾醇血症的新的治疗靶点。而且，控制肠道胆固醇吸收的新型药物目前已经问世或正在进行临床研发。他汀类药物抑制胆固醇在肝脏的生物合成，故抑制胆固醇在肠道中吸收的药物在与他汀类联用时可能会有附加作用。这些药物对于冠心病高危患者会有帮助，而且为了理想地控制这部分患者的血脂异常，需要进一步的降脂治疗。

（李 琪 译）

参考文献

1. Gould RG, Jones RJ, LeRoy GV, et al: Absorbability of beta-sitosterol in humans. *Metabolism* 1969;18:652–662
2. Dietschy JM, Turley SD, Spady DK: Role of liver in the maintenance of cholesterol and low-density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J Lipid Res* 1993;34:1637–1659.
3. Jolley CD, Woollett LA, Turley SD, et al: Centripetal cholesterol flux to the liver is dictated by events in the peripheral organs and not by the plasma high-density lipoprotein or apolipoprotein A-I concentration. *J Lipid Res* 1998;39:2143–2149.
4. Chen HC: Molecular mechanisms of sterol absorption. *J Nutr* 2001;131:2603–2605.
5. Love MW, Dawson PA: New insights into bile acid transport. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:225–229.
6. Levy E, Spahis S, Sinnett D, et al: Intestinal cholesterol transport proteins: an update and beyond. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:310–318.
7. Salen G, Tint GS, Shefer S, et al: Increased sitosterol absorption is offset by rapid elimination to prevent accumulation in heterozygotes with sitosterolemia. *Arterioscler Thromb* 1992;12:563–568.
8. Repa JJ, Mangelsdorf DJ: Nuclear receptor regulation of cholesterol and bile acid metabolism. *Curr Opin Biotechnol* 1999;10:557–563.
9. Russell DW: Nuclear orphan receptors control cholesterol catabolism. *Cell* 1999;97:539–542.
10. Repa JJ, Mangelsdorf DJ: The liver X receptor gene team: potential new players in atherosclerosis. *Nat Med* 2002;8:1243–1248.
11. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JMA, et al: Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science* 2000;289:1524–1529.
12. Brewer HB Jr, Santamarina-Fojo S: New insights into the role of the adenosine triphosphate-binding cassette transporters in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. *Am J Cardiol* 2003;91:3E–11E.
13. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al: PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001;7:53–58.
14. Norata GD, Pellegatta F, Catapano AL: Peroxisome proliferator activated receptors and cardiovascular disorders. *Ital Heart J* 2003;4(1 Suppl.):8–18.
15. Wilson MD, Rudel LL: Review of cholesterol absorption with emphasis on dietary and biliary cholesterol. *J Lipid Res* 1994;35:943–955.
16. Dawson PA, Rudel LL: Intestinal cholesterol absorption. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:315–320.
17. Salen G, Ahrens EH, Grundy SM: Metabolism of β-sitosterol in man. *J Clin Invest* 1970;49:952–967.
18. Bhattacharyya AK, Connor WE: Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest* 1974;53:1033–1043.
19. Patel SB, Salen G, Hidaka H, et al: Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *J Clin Invest* 1998;102:1041–1044.
20. Berge KE, Tian H, Graf GA, et al: Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000;290:1771–1775.
21. Lee MH, Lu K, Hazard S, et al: Identification of a gene, ABCG5,



important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet* 2001;27:79–83.
22. Chang TY, Chang CCY, Cheng D: Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase. *Annu Rev Biochem* 1997;66:613–638.
23. Meiner V, Tam C, Gunn MD, et al: Tissue expression studies of mouse acyl CoA:cholesterol acyltransferase gene *(Acact)*: findings supporting the existence of multiple cholesterol esterification enzymes in mice. *J Lipid Res* 1997;38:1928–1933.
24. Cases S, Novak S, Zheng YW, et al: ACAT-2, a second mammalian acyl-coA:cholesterol acyltransferase. Its cloning, expression, and characterization. *J Biol Chem* 1998;273:26755–26764.
25. Ostlund RE Jr: Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002;22:533–549.
26. Plat J, Mensink RP: Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:31–40.
27. Grundy SM, Ahrens EH, Salen G: Interruption of the enterohepatic circulation of bile acids in man: comparative effects of cholestyramine and ileal exclusion on cholesterol metabolism. *J Lab Clin Med* 1971;78:94–121.
28. Black DM: Gut-acting drugs for lowering cholesterol. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:71–75.
29. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al: Colesevelam hydrochloride (Cholestagel): a new potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999;159:1893–1900.
30. Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, et al: Coadministration of colesevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis* 2001;158:407–416.
31. Donovan JM, Stypinski D, Stiles MR, et al: Drug interactions with colesevelam hydrochloride, a novel, potent lipid-lowering agent. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:681–690.
32. Gylling H, Mettinen TA: LDL cholesterol lowering by bile acid malabsorption during inhibited synthesis and absorption of cholesterol in hypercholesterolemic coronary subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:19–23.
33. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al: Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharmacol* 2000;129:1748–1754.
34. van Heek M, Farley C, Compton D, et al: The novel cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, selectively inhibits the intestinal absorption of free cholesterol in the presence and absence of exocrine pancreatic function [abstract]. *Atherosclerosis* 2000;151:155.
35. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al: Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004;303:1201–1204.
36. Davies JP, Ioannou YA: Topological analysis of Niemann-Pick C1 protein reveals that the membrane orientation of the putative sterol-sensing domain is identical to those of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and sterol regulatory element binding protein cleavage-activating protein. *J Biol Chem* 2000;275:24367–24374.
37. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, et al: Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 1997;277:228–231.
38. Seedorf U, Engel T, Lueken A, et al: Cholesterol absorption inhibitor ezetimibe blocks uptake of oxidized LDL in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;320:1337–1341.
39. Kramer W, Girbig F, Corsiero D, et al: Aminopeptidase N (CD13) is a molecular target of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in the enterocyte brush border membrane. *J Biol Chem* 2005;280:1306–1320.
40. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, et al: The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:8132–8137.
41. Temel RE, Tang W, Ma Y, et al: Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest* 2007;117:1968–1978.
42. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA: Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000;20:270–279.
43. West RJ, Lloyd JK: The effect of cholestyramine on intestinal absorption. *Gut* 1975;16:93–98.
44. van Heek M, Compton DS, Davis HR: The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. *Eur J Pharmacol* 2001;415:79–84.
45. Davis HR Jr, Compton DS, Hoos L, et al: Ezetimibe, a potent cholesterol inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in apo E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2032–2038
46. Davis HR Jr, Pula KK, Alton KB, et al: The synergistic hypocholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in dogs. *Metabolism* 2001;50:1234–1241.
47. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al: Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092–1097.
48. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al: Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24:729–741.
49. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al: Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943–1948.
50. Farmer JA, Gotto AM Jr: Antihyperlipidaemic agents: drugs interaction of clinical significance. *Drug Saf* 1994;11:301–309.
51. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;105:2469–2475.
52. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418–424.
53. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125–2134.
54. Melani L, Mills R, Hassman D, et al: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717–728.
55. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409–2415.
56. von Bergamann K, Salen G, Lutjohann D, et al: Ezetimibe effectively reduces serum plant sterols in patients with sitosterolemia [abstract]. Presented at 73rd European Atherosclerosis Society Congress, 2002.
57. Buhman KK, Accad M, Novak S, et al: Resistance to diet-induced hypercholesterolemia and gallstone formation in ACAT2-deficient mice. *Nat Med* 2000;6:1341–1347.
58. Llaverias G, Laguna JC, Alegret M: Pharmacology of the ACAT inhibitor avasimibe (CI-1011). *Cardiovasc Drug Rev* 2003;21:33–50.
59. Insull W Jr, Koren M, Davignon J, et al: Efficacy and short-term safety of a new ACAT inhibitor, avasimibe, on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins, in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2001;157:137–144.
60. Tardif JC, Gregoire J, Lesperance J, et al: Design features of the Avasimibe and Progression of Coronary Lesions assessed by intravascular UltraSound (A-PLUS) clinical trial. *Am Heart J* 2002;144:589–596.
61. Bocan TM, Krause BR, Rosebury WS, et al: The combined effect of inhibiting both ACAT and HMG-CoA reductase may directly induce atherosclerotic lesion regression. *Atherosclerosis* 2001;157:97–105.
62. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, et al: Effects of the acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation* 2004;110:3372–3377.
63. Burnett JR, Watts GF: MTP inhibition as a treatment for dyslipidaemias: time to deliver or empty promises? *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:181–189.

第 25 章

烟 酸

B. Greg Brown, Paul L. Canner, Mark E. McGovern, John R. Guyton 和 Lars A. Carlson

引言

烟酸，或叫尼亚新（烟酸的商品名，译者注），是20世纪的产物，但它最重要的作用是在近几年发现的。20世纪30年代中期，它是当作复合维生素B而特定设计的，维生素B缺乏可引起糙皮病。1955年，人们发现烟酸能使人的血浆胆固醇下降，兔子的动脉粥样硬化减轻。随后人们发现烟酸对各种血浆脂蛋白有较大的剂量依赖效应——对动脉粥样硬化风险有良好的预测效果。对烟酸代谢、机制、效果的理解，使我们能设计出胃肠释放的剂型以及与辅助治疗联合以减轻它的副作用。特别是发现所谓的“烟酸受体”，它是在脂肪细胞和皮肤朗格汉斯细胞表面的一种G_i—偶联膜蛋白，我们有希望研制出更有效和更能耐受的药物制剂。升高高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇和降低低密度脂蛋白（lowdensity lipoprotein，LDL）胆固醇的调脂治疗同等重要，而且对心血管疾病的益处是相互叠加的。烟酸最可能将来是和降低LDL-胆固醇药如他汀药物合用。当前作为最有效的升高HDL胆固醇的药物，烟酸与各种药物的联合应用在改善心血管疾病的预防中显现出巨大的希望。

烟酸的早期历史

Lars Carlson医师及其同事最先了解烟酸不同的作用并帮助我们打开了用它来预防动脉粥样硬化的大门[1]。

早期发现

1937年前后，从肝萃取物中发现了烟酸，并用来预防和治疗糙皮病。其活性维生素成分是烟酰胺，烟酸的酰胺代谢产物，即复合维生素B族的一员——维生素B_3。1955年，Altschul及其同事发现烟酸而不是烟酰胺，能降低人的胆固醇，减少胆固醇饲养兔子的主动脉脂质沉积[2,3]。此后，Parsons及其同事发现人类每日服用烟酸3～6g能减少总胆固醇16%，减少β/α胆固醇比值（～LDL/HDL）从5.0到 2.8（44%），并首次认为烟酸能升高HDL胆固醇[4]。

早期药理学、代谢和脂质研究

开始时，Carlson（卡尔森）和他的同事重点研究烟酸抑制从脂肪分解释放出来的脂肪酸、血浆游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）的代谢和它与儿茶酚诱导的能量产生之间的关系[5-9]。总的来讲，这些几乎都在人类志愿者中进行的代谢研究发现，FFA来自于脂肪组织[10]，迅速被酯化[11]及迅速被修饰成肝的甘油三酯，然后变为血浆的甘油三酯（极低密度脂蛋白，very-low-density lipoprotein，VLDL）[12,13]。静脉注射烟酸能显著降低血浆FFA水平（尽管1～2小时后有补偿性的大反弹）。另外，烟酸能极大地抑制受去甲肾



上腺素刺激而释放出来的血浆FFA和甘油（一个脂解率指数）[5,7]。他们首先发现烟酸受体[14-16]并发现β-羟丁酸是内源性配体[17]，他们证实了注射放射性标记的烟酸到大鼠体内，所有的标记物都在脂肪组织表现出来了[18]，而该领域的专家以前从未见过脂肪组织的这种分布，但现在可以用脂肪细胞存在烟酸受体做出很好的解释。另外，烟酸能抑制β-羟基化脂肪酸和内脏酮体的产生。烟酸可致脸红伴随前臂血流急速增加 4 倍（但极少有血压下降），服用 1 小时前用吲哚美辛100mg预处理后几乎能完全预防这种副作用[19]。因血流增加伴随前列腺素PGD_2代谢物9α,11β-PGF_2 500倍的急剧增加，因而考虑脸红是PGD_2释放导致的[20]。以后的研究验证了烟酸在能量代谢中的作用和与儿茶酚胺的相互影响[21-23]。因为每天脂肪酸释放和转运大致相当于每日通过氧化代谢产生的1000卡能量，问题是烟酸对FFA的释放作用是否会改变整个身体或心肌代谢。试验中，给志愿者静脉注射烟酸后，尽管血浆脂肪酸惊人地下降，但整个躯体的氧耗量和体温依然维持恒定，心肌氧的利用也如此。不过，整个躯体和经心脏提取和利用的脂肪酸下降，葡萄糖的利用增加，这种氧化代谢从脂肪相等热量转移到碳水化合物上[9,24]。

烟酸：脂质紊乱及其相关的动脉粥样硬化疾病的潜在治疗药物

随着人们对胆固醇与动脉粥样硬化间关系的了解[1,25-28]，并对不同类型的高脂蛋白血症进行分型[29-31]，研究的重点转到烟酸对血浆脂蛋白水平的效果和减少心脏病风险的治疗上了[32]。针对男性烟酸的研究显示，脂蛋白类型（Ⅱa、Ⅱb和Ⅳ型）通常与冠心病相关，烟酸能使总胆固醇下降8% ~21%，甘油三酯下降29%～55%[33]。相关的女性数据分别是25%～26%和36%～59%[33]。此后，在脂质代谢紊乱受试者后来的研究显示，烟酸4.0g/d 治疗6周的效果分别为：平均总胆固醇下降14%，甘油三酯下降26%，VLDL胆固醇下降47%，LDL胆固醇下降16%，Lp（a）下降40%。这些研究中，HDL胆固醇、HDL_2胆固醇和HDL_3胆固醇分别增加40%、90%和8%[34]。烟酸最显著的作用是针对Lp（a），它是对Lp（a）有实际效果的唯一降脂药物。烟酸的另一独特作用是在罕见的V型高脂蛋白血症中能有效降低极高的甘油三酯水平，从20～100mmol/L 降低到5mmol/L以下。在这种遗传性疾病中，如此的大幅下降可使危及生命的胰腺炎反复发作的现象消失[35]。

斯德哥尔摩缺血性心脏病二级预防研究

基于烟酸降低LDL胆固醇和升高HDL胆固醇的联合作用使可能临床获益的证据，斯德哥尔摩缺血性心脏病二级预防研究[36,37]随机入选斯德哥尔摩一家医院的心肌梗死（myocardial infarction，MI）后生存者，一组服用3.0g/d烟酸外加氯贝丁酯3.0g/d，另一组未服用降脂药（无安慰剂）。与对照组比较，联合治疗能平均降低总胆固醇13%，甘油三酯19%。此外，烟酸/氯贝丁酯治疗组的总死亡率和冠心病（coronary heart disease，CHD）死亡率分别下降26%（$P<0.05$）和36%（$P<0.01$）。有趣的是，超过60岁的亚组治疗也有获益。其获益只见于基线甘油三酯超过1.5 mmol/L（143 mg/dl）的276例治疗中的215例患者，该方案治疗后占总例数44%的患者甘油三酯至少下降30%，这部分患者获益最大。未测定HDL胆固醇，但在一项一定程度上可比较的研究中[38]，HDL胆固醇升高42%。

冠心病药物（治疗）方案：一项预防试验成为划时代的先驱

冠心病药物（治疗）方案的设计和方法

当前使用烟酸（或尼亚新）治疗高脂血症的依据多数源于冠心病药物（治疗）方案（Coronary Drug Project，CDP）。这个CDP是在1966—1974年间在53家临床中心进行的，为随机安慰剂对照试验。5种降脂药分别在先前心电图确定心梗的8341例男性患者中进行[39]。入选的所有患者至少是心梗后3个月，心功能Ⅰ级或Ⅱ级（NYHA分级），临床冠心病稳定，没有本研究任何药物禁忌的其他特殊疾病或情况[39]。

该项研究设计包括5种用药方法——联合两种剂量的雌激素（2.5 mg/d 和 5.0 mg/d）、氯贝丁酯（1.8 g/d）、右旋甲状腺素（6.0 mg/d）和速效的烟酸制剂（3.0 g/d）——和乳糖安慰剂（3.8 g/d）。对任何活性药物治疗组中每2位患者相对应有大约5位患者分配到安慰剂组。试验初级终点指定为研究期间全因死亡率[39]。登记人组超过3.6年，患者随访4.5～8.5年，平均6.2年，初级报告基于5年的随访资料[40]。

基本情况

1119 例和2789例患者分别入烟酸组和安慰剂组。入组时平均年龄52.4岁；93%是白人，37%当前吸烟。此外，入组时平均血浆总胆固醇和甘油三酯分别为251 mg/dl 和183 mg/dl。平均空腹和1小时餐后血糖分别是102 mg/dl和173 mg/dl，而且入组时使用口服降糖药占研究总数的5.2%；筛选时排除了使用胰岛素或任何降胆固醇药物的患者[39]。

关于死亡率和心血管发病率的治疗效果

在预定试验结束前，因为副作用终止了雌激素和右旋甲状腺素治疗[41-43]，对于这个试验报告，现在所有资料都已分析并完成了整个治疗试验（平均6.2年随访）。这里第一次展现这些新结果，经治疗效果比较显示，死亡率和心血管发病率改变很少，但统计学可信度更大[44]。当患者研究随访结束时，与安慰剂对照比较，全因死亡方面，烟酸没有获益（24.8% vs. 25.9%；P = NS）。但烟酸明显减少非致命性心梗风险（烟酸10.7% vs. 安慰剂14.8%；$P = 0.001$）。另外，研究中只有3.3% 的烟酸治疗患者进行心血管外科手术，对照组为7.2%（$P<0.0001$）（图 25-1）。尽管烟酸和氯贝丁酯降低总胆固醇和甘油三酯的效果相似，但氯贝丁酯与安慰剂比较，非致命性心梗风险和心血管外科手术分别为13.8% 对 14.8%和 6.3% 对 7.2%。此外，烟酸组与安慰剂组比较，烟酸组患者心房颤动的发生率（5.3% vs. 3.4%；$P = 0.009$）和其他心律失常的发生率（37.0% vs. 32.6%；$P = 0.011$）较高（表 25-1）。

烟酸的其他作用

研究过程中，与安慰剂比较，烟酸可降低血清胆固醇和甘油三酯分别为10% 和26%，氯贝丁酯相应血脂下降数据分别为6%和22%[40]。另外，烟酸能明显影响许多其他生化指标，如一些血液学指标（表 25-2）。此外，烟酸治疗与对照组比较，胃肠道问题、急性痛风性关节炎、食欲减少和未预期的体重减轻发生率更多。如同所预料的，91%的烟酸治疗患者有脸红，瘙痒、荨麻疹和其他类型皮病的发生率分别为49%、7%和20%。除此，临床表现有鱼鳞病、黑棘皮症（病）、皮肤色素沉着分别为3%、4%和5%。由于这些令人讨厌的副作用，许多烟酸治疗患者在研究中治疗的依从性明显很差（$P<0.0001$）（表 25-2）[40]。其他方面，第 5 年时，血清直接胆红素、尿糖的发生、尿蛋白、红细胞比容、收缩压和舒张压、体重等，烟酸组与安慰剂组比较没有明显差异。

主要研究结论

尽管CDP 研究组应用晶体状烟酸推荐为每日 3.0 g以下，其对非致命性心梗可能有益，但CDP研究组重申：①这不是研究主要终点；②第 5 年随访全因或冠心病死亡率烟酸治疗没有明显获益；③烟酸组发生心律失常、胃肠道问题和生化水平异常较多。因此，他们得出结论是，在治疗CHD患者时，如果使用烟酸，要非常关注和谨慎其不良反应[40]。

死亡率随访的设计和方案

由于CDP研究组得出这些相当谨慎的结论，随后

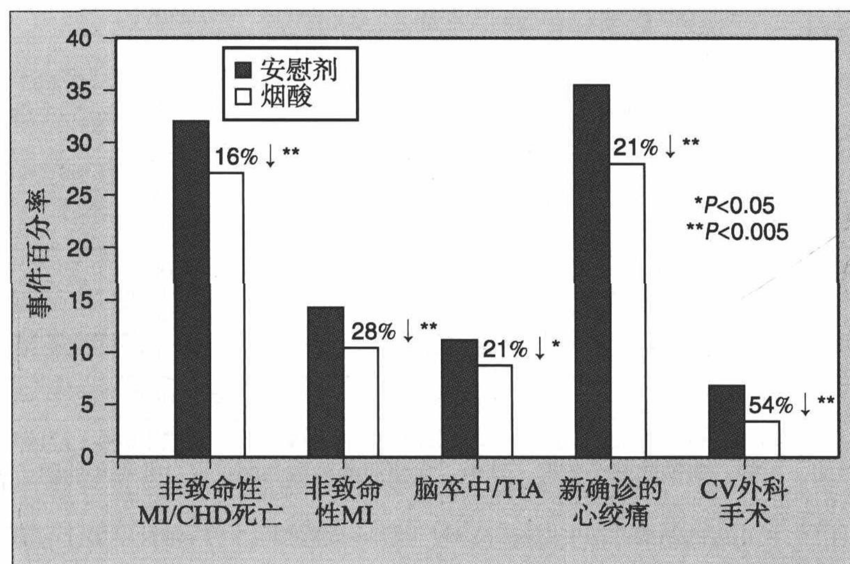


图25-1 冠心病药物（治疗）方案（CDP）完整的随访（平均6.2年）表明烟酸均明显减少临床心血管（CV）事件。试验预定的初级事件是总死亡率，其下降4.3% （NS）。CHD，冠心病；MI，心肌梗死；TIA，短暂脑缺血发作。



表 25-1	冠心病药物(治疗)方案：所选患者临床表现的百分比，烟酸组和安慰剂组进行比较总的随访时间，平均6.2年			
所见	**烟酸**	**安慰剂**	***z***	***P***
全因死亡率	24.8%	25.9%	−0.75	NS
心血管表现				
明确的非致死性心梗	10.7%	14.8%	−3.30	0.001
冠心病死亡或非致死性心梗	27.0%	32.0%	−3.08	0.002
心血管外科手术	3.2%	7.2%	−4.55	<0.0001
致死性或非致死性卒中或TIA	8.8%	11.1%	−2.19	0.029
新明确的心绞痛	28.6%	36.2%	−2.81	0.005
房颤	5.3%	3.4%	2.62	0.009
其他心律失常	37.0%	32.6%	2.55	0.011
其他临床表现				
胃肠道反应	27.5%	21.8%	3.66	0.0003
急性痛风性关节炎	8.3%	4.7%	4.08	<0.0001
黑棘皮症	3.7%	0.7%	6.72	<0.0001
患者主诉				
脸红	90.7%	4.3%	53.77	<0.0001
皮肤瘙痒	48.8%	6.4%	30.84	<0.0001
荨麻疹	7.2%	1.5%	9.37	<0.0001
其他类型皮疹	19.8%	5.8%	13.36	<0.0001
食欲下降	4.0%	1.5%	4.72	<0.0001
非预期的体重下降	2.7%	0.9%	4.28	<0.0001

[a]此表中的数据作者（PLC）已重新计算，更新了最早前公布的最初5年里未包括的随访数据。此表中只提供烟酸-安慰剂的z值超过±2.00的变量（$P<0.05$）（有一个例外）；其他事件结果见原始表。MI，心肌梗死；NS，无显著性差异；TIA，短暂脑缺血发作。（From Ref. 40.）。

表 25-2	冠心病药物(治疗)方案：第5年选定变量的平均水平，烟酸组和安慰剂组比较			
变量	**烟酸**	**安慰剂***	***z***	***P***
血清胆固醇，mg/dl	228	250	−13.28	<0.0001
血清甘油三酯，mg/dl	149	207	−9.40	<0.0001
血清总胆红素，mg/dl	0.596	0.639	−3.88	0.0001
血清谷草转氨酶，亨氏单位	32.0	29.8	3.18	0.001
血清碱性磷酸酶，金氏单位	8.32	7.57	8.49	<0.0001
血清肌酸磷酸激酶，IU	94.2	80.9	4.22	<0.0001
空腹血糖，mg/dl	110	107	2.41	0.016
1小时血糖，mg/dl	186	175	5.02	<0.0001
血清尿素氮，mg/dl	14.9	16.5	−9.69	<0.0001
血清尿酸，mg/dl	6.77	6.25	8.86	<0.0001
血清钾，mEq/L	4.15	4.24	−5.73	<0.0001
血清钠，mEq/L	140.3	140.0	3.06	0.002
白细胞数，/mm^3	6660	7061	−4.77	<0.0001
中性粒细胞数，/mm^3	4006	4331	−4.56	<0.0001
坚持服用研究处方药<20%，%	14.3	4.2	8.54	<0.0001
坚持服用研究处方药<80%，%	21.8	9.4	7.86	<0.0001

此表中的数据已经作者（PLC）重新计算，更新了最早前公布的最早前5年里未包括的随访数据。该表中资料显示，烟酸组616～771和对照组1587 ～1972意义不显著。但没有血清肌酸磷酸激酶、血钾、血钠的基线数据。其中，血清肌酸磷酸激酶仅取自非每年的随访资料，而且该表中的数据来自56个月而不是5年。(From Ref. 40.)。

*第5年（Y5）时安慰剂组是指烟酸-安慰剂的差异经基线（BL）校正后的结果，即安慰剂（Y5校正后）=安慰剂（Y5）+烟酸（BL）－安慰剂（BL）。

几年，人们不太有兴趣用烟酸作为调脂药物。1981年，CDP协调中心获得嘉奖，得到与国家心肺血液研究所的一个合约，随访试验结束后仍存活的CDP患者的死亡率。主要目的是更新存活状况，合理获得在1975年2月仍存活的6008名CDP患者的死亡证明书，并将最终结果与CDP治疗组相整合[45]。我们尤其感兴趣想知道，随时间的推移，对低剂量雌激素组[43]和扩展到高剂量雌激素组，癌症死亡率增加的趋势是否持续存在。

此随访研究中生命状况通过以下途径获得：①CDP调查者；②常规邮件和挂号信并给患者打电话；③患者已知的往来电话；④1979—1981年国家死亡索引搜索；⑤社会保险和退伍军人管理档案搜索；⑥国家调查机构。通过获取死亡证来确定死亡原因，并获取了在1975年试验结束时仍存活的6008例患者于1983年6月的生命状况资料（24例除外），报告的死亡率中91%获取了死亡证明[45]。

死亡率随访的结果

有趣的是，这项随访研究中唯一使人感兴趣的是烟酸治疗组的结果。平均随访15年（研究期6.2年，研究后再进行随访8.8年），结果显示烟酸组全因死亡率为52.0%，对照组58.2%（P=0.0004）。其中，差异最显著的是CHD死亡率（36.5% vs. 41.3%；P=0.005），在其他所有主要死因（脑血管、其他心血管、癌症、其他原因和未明原因）上，烟酸治疗患者的死亡百分率较安慰剂组患者轻微下降[45]。

基线血浆葡萄糖水平相关的死亡率和心血管发病率

基于CDP死亡率的随访结果，尽管人们重新对应用烟酸调脂有兴趣，但对有空腹血糖水平升高或隐性糖尿病的患者使用烟酸时应引起注意[46,47]。其警示主要基于表 25-2中烟酸3.0 g剂量可升高空腹和餐后1小时血糖水平。

2002年Kos 制药有限公司提供基金给CDP协调中心，以便对烟酸治疗组和安慰剂组的基线及随访血浆葡萄糖不同水平的全因死亡率和非致命性心梗数据附加分析。这些分析提示，对于不同密度血糖和餐后1小时血糖水平的患者，以及从基线到1年空腹血糖和餐后1小时血糖变化水平不同的患者而言，烟酸治疗对于6年非致命性心梗（图25-2）、冠心病死亡或非致命性心梗，以及15年全因死亡率（图25-2）的疗效是相似的[48]。例如，15年全因死亡率方面，烟酸组和安慰剂组在有空腹血糖下降的患者中分别是49.4%和55.0%，而在空腹血糖升高0～9 mg/dl的患者中则为45.4%和51.9%，从基线到1年空腹血糖升高等于或超过10 mg/dl的患者中则为49.8%和64.1%[48]。在此例中，研究初始的第1年血脂水平升高最明显的患者获益最大。这些分析显示，基线葡萄糖水平、治疗第1年葡萄糖水平快速升高或者基线时葡萄糖耐量异常，并不增加患者心血管事件或死亡率风险[48]。因此，对长期的CDP心血管分析中，有葡萄糖代谢异常或隐性糖尿病的患者应用烟酸不会增加动脉粥样硬化大血管并发症的发生率（实际是减少）。虽然如此，当患者血糖控制欠佳时应用烟酸应当谨慎。

有或无代谢综合征患者的死亡率和心血管发病率

同样，按照类似国家胆固醇教育计划成人方案Ⅲ[46]指南的定义标准分组，CDP患者分为有或无代谢综合征组。该成人方案Ⅲ通过存在≥3个以下指标来定义代谢综合征：腹型肥胖（男性腰围＞40英尺），血清甘油三酯水平≥150 mg/dl，男性HDL胆固醇＜40 mg/dl，收缩压≥130 mmHg或舒张压≥85 mm Hg，空腹血糖≥110 mg/dl。另外，体重指数≥28 kg/m^{2}可作为腰围的替代指标。CDP中烟酸组和安慰剂组有基线HDL胆固醇数据的只有492例，并在该亚组中按照5个标准中存在3个或以上定

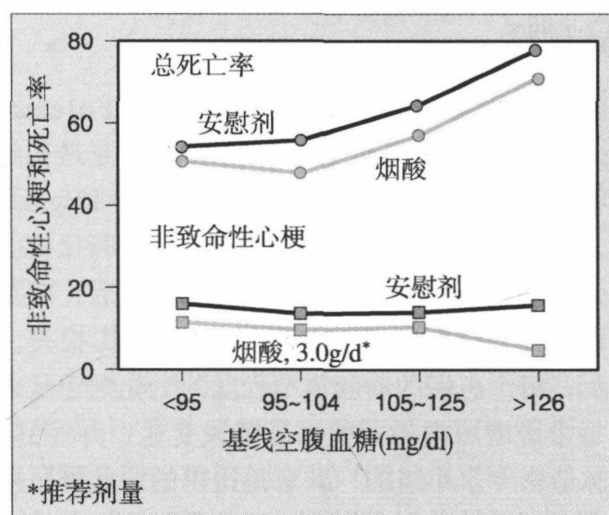


图25-2 15年总死亡率（烟酸治疗平均6.2年和试验完成后8.8年）明显下降达11%（P<0.0005）。非致命性心梗6.2年时下降28%（P<0.005）。并在治疗前对空腹血糖的各种变化下事件发生率进行比较，但差异无显著性，这一点支持烟酸通常的对胰岛素抵抗的微小影响不减少它的临床益处，甚至对于基线有糖尿病的患者也如此。(*Based on data from Ref. 48.*)



义为代谢综合征，对未测定HDL胆固醇的病例，4个标准中存在3个或3个以上定义为代谢综合征[49]。

此外，通过基线血糖分析，针对代谢综合征存在与否而言—5个标准中存在3个或以上和4个标准中存在3个或3个以上定义为代谢综合征，关于6年时非致命性MI和15年总死亡率，烟酸组与安慰剂组间无差异。例如，入选患者中（3或4个定义标准），烟酸组933例和安慰剂组2314例均没有代谢综合征，两组的15年总死亡率分别是50.4%和56.9%；而基线有代谢综合征的烟酸组2186 例和安慰剂组473例患者则分别为59.7% 和 63.8%。通过Cox 比例风险模型[45,50]，有或无代谢综合征的患者，15年的危险比在 烟酸组和安慰剂组均为0.86[49]。

总之，上述分析表明，对有代谢综合征的患者，烟酸对血浆葡萄糖水平的升高不会对临床获益产生不利影响。

烟酸的动脉粥样硬化影像试验

关于预防或逆转动脉粥样硬化或并发症的治疗可以通过对危险因素水平的影响来验证；例如，对于斑块大小、组成、或动脉闭塞的严重程度或对临床事件频度的影响等。其中，烟酸治疗已广泛在冠状动脉造影和颈动脉超声试验中得到验证。这里简单地描述一下这些试验结果，当中包括最早用于动脉粥样硬化影像方法的试验。每个试验及其结果详见表25-3；几个试验结果图解见图25-3至图25-6。

CLAS试验

降低胆固醇动脉粥样硬化研究（Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study，CLAS）[51]是最初的一项冠状动脉造影试验，应用速效烟酸（3～12 g/d）外加考来替泊（30 g/d）与安慰剂治疗2年进行比较。对冠脉旁路移植术后的患者经冠状动脉造影后，随机分入这两种用药之一。随访2年后行动脉造影检查。结果显示，每个患者的动脉狭窄程度的变化判定是通过对照每个患者可视的冠状动脉节段变化，并经3位冠状动脉造影专家小组的一致意见得出的。此外，按每一个患者可看见的自身病变进展数目和移植血管进展百分率对患者分组。这个划时代研究的主要发现是，相对于安慰剂，活性药物联合治疗能减少自身动脉病变进展的频率和增加消退的频率（$P<0.03$）。这个试验是临床第一个证实通过降脂治疗能使狭窄消退的试验。但心血管事件发生率没有明显减少，部分原因是这些患者经外科血管旁路移植减少了主要事件。

CLAS-Ⅱ试验

对CLAS患者中的一个亚组再继续延长2年相同的随机治疗。这个试验进一步证实了原先CLAS（表25-3）的观测结果[52]。以后又经一系列超声分析患者的颈动脉内-中膜厚度（carotid artery intima-media thickness，CIMT），证实烟酸联合考来替泊也能延缓颈动脉血管床的动脉粥样硬化病变的进展。其改善与经治疗后血浆富含甘油三酯脂蛋白的水平相关，与载脂蛋白（apo）-CⅢ的浓度检测结果相一致[53]。

UC-SCOR试验

在加利福尼亚大学专门研究中心动脉粥样硬化干预试验中（University of California Specialized Center of Research in Atherosclerosis Intervention Trial，UC-SCOR）[54]，Kane等在他们导管室用计算机辅助定量动脉造影技术［定量冠状动脉造影（quantitative coronary angiography，QCA）］，比较了烟酸（1.5～7.5 g/d）联合考来替泊（最高 30 g/d）和洛伐他汀（40～60 mg/d）（1987年上市）治疗，与安慰剂比较，分析药物对动脉粥样硬化进展的疗效。这些无症状的患者选自家族性高胆固醇血症，治疗前LDL胆固醇平均278 mg/dl，基线动脉造影至少有一定程度的动脉狭窄。随访2年，显示所有的联合治疗均优于全部的单个活性药物治疗组，动脉粥样硬化进展有小量的消退，而安慰剂组继续明显进展（表 25-3）。同时发表的UC-SCOR和家族性动脉粥样硬化治疗试验（Familial Atherosclerosis Treatment Study，FATS）研究结果，用相同QCA技术证实[55]了药物治疗完全可能阻断粥样硬化高危患者的所有各组狭窄病变的进展。而且在这个短期的一级预防研究中，实际上没有心血管事件发生。

FATS试验

FATS试验[56]入选145例临床确定的冠心病患者，冠心病家族史确凿及apoB水平高，两种活性药物（烟酸4g/d 加考来替泊30g/d；或洛伐他汀40mg/d加考来替泊30g/d）联合治疗与一般疗法（饮食咨询和安慰剂，大约一半LDL胆固醇超过人口90百分位数的患者服用了考来替泊30g/d）比较。结果显示，在基线和2.5年随访时分别行冠状动脉造影，并在每9个



表 25-3 烟酸联合治疗动脉成像试验：相对安慰剂血脂变化，冠状动脉狭窄进展和临床事件减少

试验	例数	% ↓ LDL胆固醇*	% ↓ TG*	% ↑ HDL胆固醇*	血管造影终点		临床终点发生率	
					Δ%S 安慰剂	Δ%S Rx	安慰剂初级终点事件，%	Rx，% 下降
CLAS[51]	188	−39	−17	+35	NA	NA	NA	NA
CLAS II[52]	138	−34	−13	+35	NA	NA	NA	NA
FATS N+C[56]	100	−25	−44	+35	+2.1	−0.9	23%	−78
FATS L+C[56]	98	−39	−10	+10	+2.1	−0.7	23%	−66
UC-SCOR[54]	97	−27	−22	+24	+0.8	−1.5	NA	NA
HARP[65]	91	−41	−26	+13	+2.4	+1.5	21%	−33†
SCRIP[62]	300	−19	−26	+7	+0.9	+0.3	22%	−43
FATS-TRx[66]	176	−36	−42	+18	NA	NA	19%	−69
HATS[69]	160	−42	−35	+26	+3.9	−0.4	23%	−60
AFREGS[38]	148	−26	−50	+36	+1.5	−0.8	26%	−53

*活性药物治疗（Rx）中的血脂变化均经安慰剂校正。†不显著，Δ%S，狭窄百分比变化；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；NA，无法提供；TG，甘油三酯。

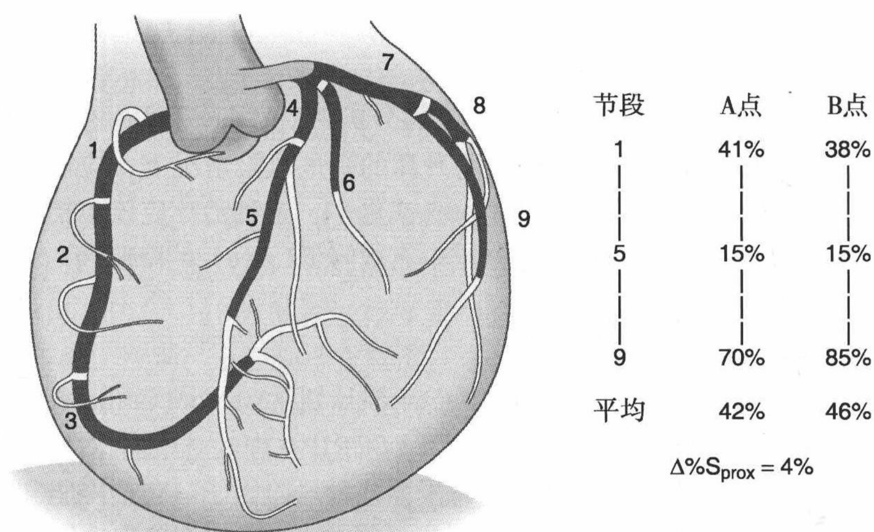


图25-3 每位患者所有9个冠脉节段最严重狭窄百分率变化的平均值评估方法。计算机辅助下的完全盲法分析。这种方法在所有的定量冠状动脉造影研究中已有描述。（*Reproduced from Ref. 56, with permission.*）

标准冠脉节段上找一个节段其病变最严重处进行系统性测量；分别在这两个时间点上计算9个节段的平均严重程度。它们的差值（狭窄增加4%，图25-3）是一级冠状动脉造影终点。而次级终点是患者只进展，定义为9个节段中至少其中一处狭窄增加10%［此方法为变量标准差（SD）3倍值］而没有任何狭窄改善达10%。关于只消退的定义相似。结果表明，常规治疗组狭窄均值进展明显，且只进展的发生率高（46%），而只消退的发生率少（11%）。此外，2个强化治疗组的狭窄病变明显消退（表25-3），只进展的发生率（23%）明显下降，只消退的发生率更高（36%）。其中，先前无症状的FATS 患者的一个亚组，冠状动脉造影有可比较的获益[57]，若将FATS与CLAS 和 UC-SCOR一起分析，显示降低LDL胆固醇同时升高HDL胆固醇时，冠状动脉造影的获益惊人。实际上，FATS选择了治疗后的HDL胆固醇%Δ（%Δ=与基线变化的百分比）、LDL胆固醇%Δ、和收缩压%Δ作为自变量进行多元逐步回归分析，以预测狭窄百分数平均值的变化（图25-4）[58,59]。

令人感兴趣的是，与对照组比较，2个联合强化治疗组的一级事件复合终点—心血管死亡、MI、或心肌缺血恶化再血管化下降73% （$P<0.03$）。如此，FATS研究认为在自身冠脉疾病进展的风险上观察到的动脉获益是令人吃惊的临床益处。随后的分析

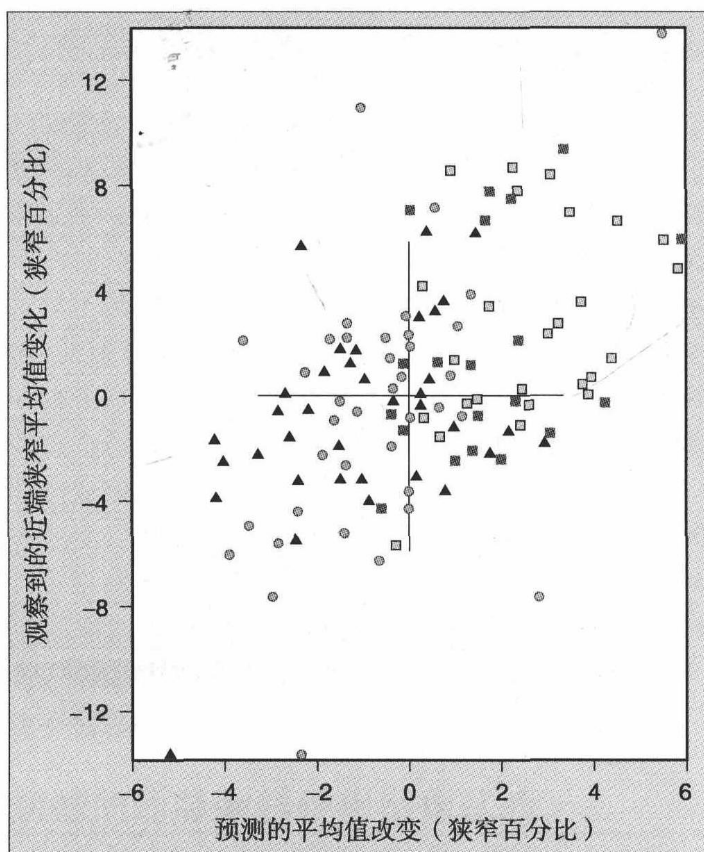


图25-4 多元线性回归分析得出变量能独立预测狭窄百分率平均变化：[$\Delta\%S_{prox}=0.035\ \%\ \Delta LDL$ 胆固醇$-0.045\ \%\Delta HDL$ 胆固醇$+\ 0.14\%\Delta SBP-0.8\%\Delta ST+1.2$]。每个患者计算出的预测变化与测量的变化呈高度相关性（r=0.47，$P<0.0001$）。(*Reproduced from Ref. 56, with permission.*)

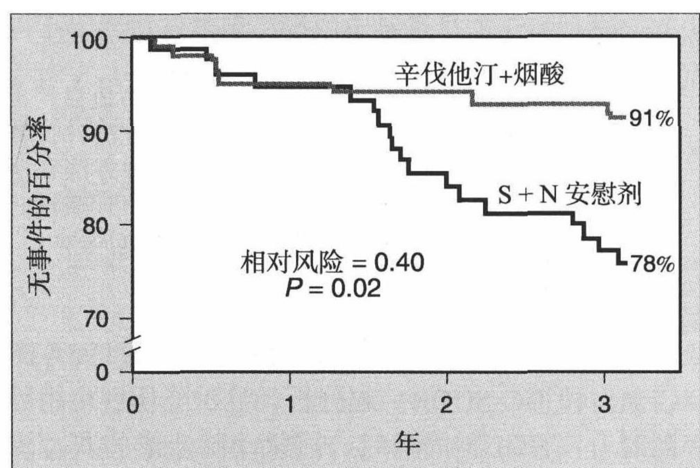


图25-5 通过使用Cox 比例风险模型Kaplan-Meier曲线，在HATS试验中，意向性治疗患者随机使用辛伐他汀加烟酸或安慰剂，比较预先定义的初级复合事件。药物联合治疗组的临床事件下降60%。(*Reproduced from Ref. 69, with permission.*)

显示[60]，在FATS试验中，强化降脂获益的最好解释是，阻止轻、中度狭窄迅速恶化为严重梗阻病变。这样，降脂治疗显示有稳定易损斑块、防止其破裂的作用。

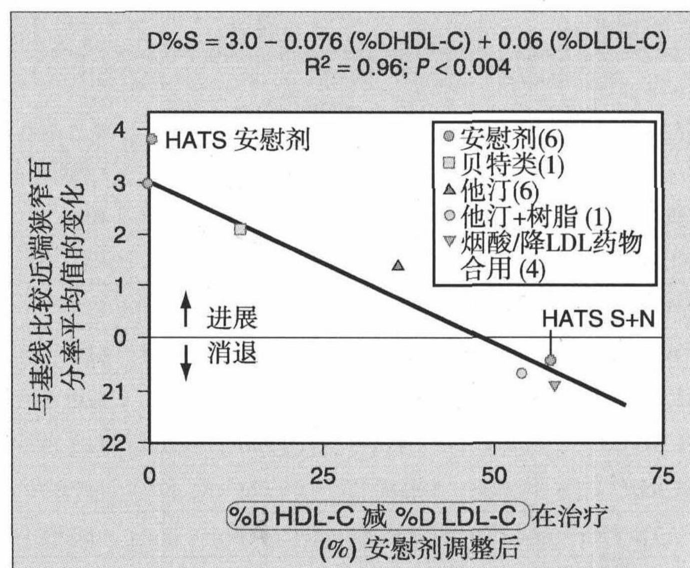


图25-6 6项他汀研究中4类药物和安慰剂比较，12个研究报告中冠脉直径狭窄百分率平均变化曲线图。药物治疗后狭窄百分率变化平均值几乎完全可以用试验中HDL胆固醇（HDL-C）升高百分比和LDL胆固醇下降百分比结合起来解释（R^2=0.96），各种试验中每种药物种类取平均值，安慰剂对血脂的影响已进行了调整。(*Reproduced from Ref. 73, with permission.*)

FATS试验后来的分析中，Maher等认为在LDL胆固醇和 Lp（a）均升高的高危风险情况下，应该强力降低LDL胆固醇40%或更多，这种治疗应该包括加用烟酸，因为它是唯一有效降低Lp（a）的降脂药[61]。

SCRIP试验

斯坦福冠脉风险干预计划（Stanford Coronary Risk Intervention Program，SCRIP）中，与通常治疗组比较，研究强化联合干预几种风险因子（包括降脂和降压、体重、戒烟及运动计划）对300例确定有冠心病的患者进行治疗，观察超过4年的冠脉疾病进展效果[62,63]。并针对特定的血脂异常情况选择降脂治疗，包括考来替泊、烟酸和洛伐他汀。但不是所有强化治疗减少危险性的患者都接受所有的3种药物。若与常规治疗组比较，分到强化治疗组的患者其狭窄进展明显减缓，临床事件有下降的趋势（表25-3）。其次，令人感兴趣的是，基线LDL小、颗粒致密的患者较LDL大而稀疏的患者强化治疗使动脉造影获益更大[64]。

HARP试验

哈佛动脉粥样硬化逆转计划（Harvard Atherosclerosis Reversal Project，HARP）报道，91例确定有冠心病的患者联合烟酸、吉非贝奇和普伐他汀治疗，与安慰剂比较，测定冠脉阻塞的进展情况[65]。在

这项相对小规模的 研究中，强化治疗组的狭窄进展有下降趋势，但没有减少临床事件（表25-3）。

FATS-TRx10试验

FATS 10年三联治疗观察随访研究（FATS-10-year triple therapy observational follow-up，FATS-TRx10）是选自176例FATS患者刚好结束一半研究并返回医院或诊所进行常规治疗的病例[66]。令人吃惊的是，1988年前后，研究人员给这些极高危患者的降脂治疗不到30%。结果，对所有完成FATS 的患者由医生提供三联治疗，且与UC-SCOR 试验用的方案相似（如能耐受烟酸2～4 g/d，加用洛伐他汀40 mg/d和考来替泊20g/d），其中88例中有75例接受。另外，这两组患者中——101例继续在他们的医生指导下常规治疗，75例均行三联治疗（triple therapy，TRx）——此后严密随访。实际上，TRx/UC 常规治疗连续随访三联治疗平均时间达18年。已报道的两组平均为10年时间[66]。并行意向治疗Cox比例危险自由度分析，结果显示心脏性死亡或非致命性MI首发事件率，在常规治疗组是22%，TRx 组7%，危险比0.33（$P<0.025$）。

此外，有一项随机亚组 8 例TRx患者进行双侧颈动脉分叉磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）研究，另8例患者进行导管检查，他们与TRx组年龄、性别、冠心病严重程度、未治疗的脂蛋白水平，和未接受任何降脂治疗的患者等均相匹配[67]。两组中所有16个颈动脉分叉的MRI证实均有动脉粥样硬化斑块。对每个分叉病变，选择最大的斑块来测量斑块大小和组成成分进行分析。唯一的区别是斑块脂质含量百分比不同：未治疗的患者斑块面积中17%是脂质，而接受TRx 10年的患者为1%（$P<0.01$）。但斑块面积两组间没有差异（TRx 组58 mm^2 vs. 未治疗组64 mm^2），纤维组织面积百分率（84% vs. 77%），钙和钙化的脂质面积百分率（15% vs. 6%）没有差异。另外，有冠心病和高脂血症而接受强化治疗的患者与未治疗的患者相比，颈动脉斑块脂质内容上的显著差异提示斑块脂肪清除是强化治疗的主要效果。基于致命性MI冠脉组织病理学研究[68]，脂质清除将会使易损斑块稳定，阻断纤维中冒破裂导致的血栓堵塞。这个研究支持以下假设：降脂治疗可通过从富含脂质的斑块核心和泡沫细胞中清除脂肪和高含脂质的炎性巨噬细胞，从而降低动脉血栓事件的风险[46,47]。而且这一假设也已被广泛接受。

HATS试验

HDL动脉粥样硬化治疗研究（HDL Atherosclerosis Treatment Study，HATS）入选了160例明确冠心病的患者，男性HDL胆固醇≥35mg/dl，女性≥50mg/dl，LDL胆固醇≥140mg/dl，随机服用辛伐他汀（13mg/d）加烟酸（2.4g/d ）或者安慰剂，2×2析因设计，对照组服用抗氧化维生素（E、C、β-胡萝卜素和硒）或安慰剂[69]。动脉粥样硬化进展通过QCA测定。结果显示，服用辛伐他汀和烟酸组，冠脉狭窄进展均数实际上已停止。而服用辛伐他汀和烟酸的安慰剂组和抗氧化剂安慰剂狭窄严重程度均恶化3.9% （表 25-3）。另外，辛伐他汀加烟酸方案组 LDL胆固醇（较基线）下降36%，HDL胆固醇升高26%，复合动脉血栓事件和终点事件（心血管死亡、MI、脑卒中、缺血进展再血管化）减少60%（$P<0.02$）（图 25-5）。此外，抗氧化维生素能明显钝化HDL胆固醇和HDL_2对辛伐他汀和烟酸的反应，且不能抑制狭窄进展或减少动脉血栓事件的发生率。

AFREGS试验

空军消退研究（Air Force Regression Study，AFREGS）对于评价升高HDL胆固醇的治疗在预防动脉血栓性疾病方面做出了重要贡献[38]。对确诊冠心病并已进行加强饮食和运动方案的患者，将三联药物（烟酸3g/d加吉非贝奇1200mg/d加考来烯胺16g/d）与安慰剂比较。冠脉阻塞进展通过QCA方法测量，其结果与FATS、HATS、和UC-SCOR试验相似。而接受生活方式咨询患者的疾病中度进展。不过，随机强化药物治疗的患者有一定程度的消退（$P<0.05$）（表25-3）。例如，强化治疗患者的心血管事件复合终点发生率减少了53%。值得注意的是，这些获益与他汀无关，LDL胆固醇只降低了18%（安慰剂校正后），而HDL胆固醇升高了42%，HDL胆固醇的升高是最明显的血脂变化。

ARBITER 2 和 ARBITER 3试验

在两项颈动脉超声研究中，即降低胆固醇治疗作用的动脉生物学研究（Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol，ARBITER）2和3[70,71]，入选了160例确诊冠心病且平均LDL胆固醇为87 mg/dl，并正在用他



汀治疗的患者，随机分配一组继续他汀治疗并加缓释烟酸（1g/d），另一组继续他汀加安慰剂治疗。在基线和1年后测量远端血管壁CIMT（颈动脉内中膜厚度）。1年时，149例患者中有130例完成研究，同意公开烟酸缓释片标签，相同剂量再继续用1年，第2年测量CIMT。第1年完成者的配对资料显示，安慰剂组CIMT平均值增加了0.042 mm（$P<0.001$ vs. 基线）。而125例在联合随机和开放式研究中接受缓解烟酸治疗一年的患者，其CIMT消退0.027 mm（$P<0.001$ vs. 烟酸缓释片服用前基线）。其中，57例联合治疗24个月的患者，CIMT 消退0.041 mm（$P<0.001$ vs. 基线）。尽管由于中等度的失访而缺乏向治疗分析和标签开放治疗期，但这些试验综合起来看，该项研究是第一个证实已用他汀基础上加用烟酸后动脉粥样硬化治疗获益的临床研究。值得一提的是，尽管LDL胆固醇水平中间值在80mg/dl范围，但在烟酸缓释片安慰剂治疗1年盲期的他汀单药治疗仍有CIMT继续进展。不过，他汀单药治疗时病变继续进展与冠脉狭窄的变化相似。这与冠脉狭窄所见一样，烟酸联合他汀时使病变消退。

定量冠状动脉成像试验的Meta分析

在临床已证实的冠脉疾病患者中进行的一些前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照的调脂治疗试验已使用QCA。一项Meta分析纳入了11项这类试验，对使用了指定类药物（如安慰剂、贝特类、他汀类药物、他汀和树脂的联合、或烟酸/降LDL胆固醇联合）的所有研究结果平均起来看，观察患者治疗后LDL胆固醇、HDL胆固醇、冠状动脉狭窄直径的百分比，以及预设的初级心血管事件复合终点方面的变化均值，代表一类药物的效果[72]。在此冠状动脉造影的Meta分析中（图25-6），单一使用他汀类药物或非诺贝特的疗法使狭窄进展中度延缓，而他汀与树脂的联合和烟酸与降低LDL胆固醇的联合治疗，均产生微小但非常显著的狭窄消退。某些特定药物使HDL胆固醇升高的百分比以及LDL胆固醇降低百分比均值之和，可以高度预测此类药物对狭窄变化的作用（$R^2=0.96$；$P<0.001$），并可预测对预选设定的初级临床事件下降百分比的影响[72,73]。

烟酸制剂

烟酸的疗效和副作用均受它经胃肠道吸收速度及不同的释放速度影响，不同释放速度的烟酸剂型可能有非常不同的疗效和副作用[74,75]，所以，临床医生有必要了解烟酸这些独特的特点，以选择合适的制剂为患者用药。其中，迅速起效的烟酸制剂，众所周知也称为“结晶”烟酸，可引起明显的皮肤血管舒张反应（“脸红”），从而限制其使用，患者接受程度低。人们正开发烟酸缓释制剂（有时也称为缓释、控释、延时释放、长效等），通过减慢吸收速度及降低血浆药物浓度峰值以减少脸红的频率和强度。但是，吸收的减缓导致了药效的丢失（尤其是对高密度脂蛋白的影响），而且增加了肝毒性[76,77]。同时，要了解为什么会这样，有必要弄明白烟酸独特的代谢特征和非线性药代动力学。烟酸经由两个不同的途径在肝内代谢[74,75]。一个是共轭途径，与脸红有关，具有相对低亲和力但作用强并促进烟尿酸合成（图25-7）。另一途径是非共轭途径，高亲和力而作用弱，形成烟酰胺和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD），此途径与肝毒性有关。另外，烟酸速效制剂能迅速饱和高亲和力但作用弱的非共轭途径（途径2），导致药物经共轭途径灭活的比率增大（途径1，低亲和力但作用强）。其结果是皮肤脸红的几率高。另一方面，持续释放剂型可通过减缓吸收，增加了药物经非共轭代谢灭活的比率（途径2），这样就减少了脸红。但是，可能增加了肝毒性，尤其是超长作用剂型（图25-8）[75,78,79]。缓释剂型也可能缺乏立即释放剂型的药效（图25-9），可能是由于更多药物转变成了对血脂无作用的烟酸胺。其中，1日1次延时释放剂型烟酸，释放速度中等，可以处方获得。此外，延时释放剂型烟酸通过优化释放速度（和途径1与途径2代谢产物的比率）和由于每日一次给药，与速效剂型烟酸相比，减少了脸红的发生几率（图25-10），而且减少了以往长效/每日两次持续释放剂型的肝毒性[80,81]。此外，延时释放剂型烟酸保留了速效剂型烟酸的作用（图 25-11）[82,83]。另外，由于烟酸剂型的作用及安全性的细微差别与它们的释放速度有关，最好是由熟悉其用法的内科医生或其他保健医生来应用。此外，由于在释放剂量、成分和质量方面的变动[84]，非处方药的开具缺乏医师监督，所以推荐烟酸用处方形式[85]。目前在美国已上市的烟酸包括烟酸（速效）和烟酸控释制剂诺之平（延时释放）。

虽然烟酸广泛影响脂蛋白谱（图25-11），人们认为它对胆固醇的影响不如他汀类。因此包含他汀和

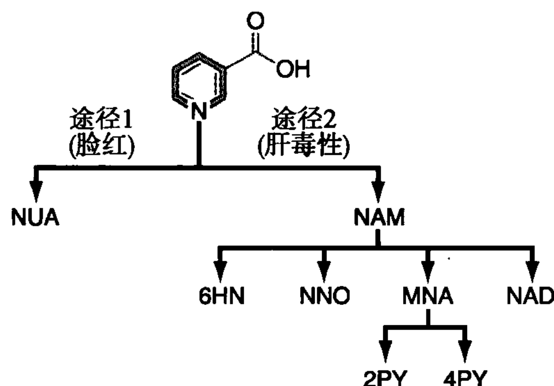


图25-7 烟酸的肝代谢途径。途径1，与甘氨酸结合形成烟尿酸（NUA），是一种低亲和力但作用强的途径，与脸红相关。途径2是有高亲和力但作用弱的非结合途径，形成烟酰胺（NAM），和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）；与增加肝脏毒性风险相关。6HN，6-羟基 NAM；MNA，N-甲基 NAM；MNO，NAM-N-氧化物；2PY，N-甲基-2-吡啶酮-s-羧酰胺；4 PY，N-甲基-4-吡啶酮-5-羧酰胺。（*Reproduced from Ref. 75, with permission.*）

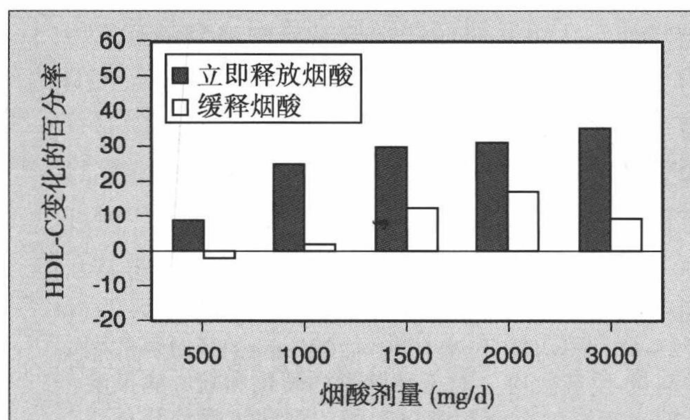


图25-9 速效烟酸（IR niacin）制剂和超缓释放烟酸（SR niacin）制剂的一对一剂量扩大比较结果。所有剂量的研究显示，速效烟酸制剂比缓慢释放烟酸制剂对HDL胆固醇的影响更大。（*Based on data from Ref. 77.*）

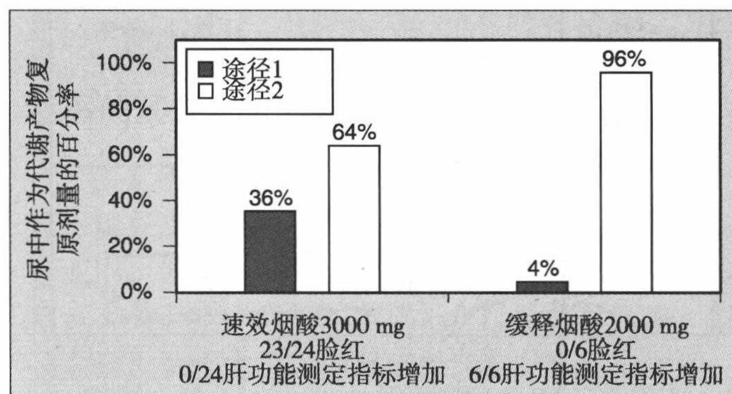


图25-8 烟酸变化的代谢情况依吸收率而定，因此需行影响临床效果的观察。左侧显示速效烟酸（IR niacin）的单次剂量研究，健康人每日3g的剂量给药。几乎所有患者出现脸红，肝功能检查没有任何升高指标。母体药物的36%经途径1代谢产物回收。右侧显示独立的单剂超长作用烟酸制剂（SR niacin）的药物研究结果。这些患者没有脸红，但所有6例肝功能指标检测（LFTs）都升高（几乎9倍的平均值改变），因而立即终止了研究。另一项研究中，96%的母体药物作为途径2代谢产物回收。（*Based on data from Refs. 78 and 79.*）

烟酸的联合治疗是合理的选择[86]。烟酸和他汀联合应用的作用似乎是主要脂蛋白种类的直接累加[87]。1日1次固定剂量的缓释烟酸和洛伐他汀（Advicor）（图25-12）[88]或和辛伐他汀（Simcor）[89a]的复合物现已上市或正在研究中。

烟酸的安全问题

高血糖

烟酸引起胰岛素抵抗和空腹血糖大约升高5%[40,90,91]。当服用速效烟酸1000 mg、1日2次2周后，胰岛素敏感性平均下降20% ～ 28%[92,93]。胰岛素抵抗的机制可能与血浆非酯化脂肪酸初始下降后反弹升高有关[94]。但长期的烟酸使用可能对葡萄糖-胰岛素代谢影响较少。例如，使用4个月的延时释放（缓释）烟酸，每日2g睡前服用，口服葡萄糖耐量试验的血浆

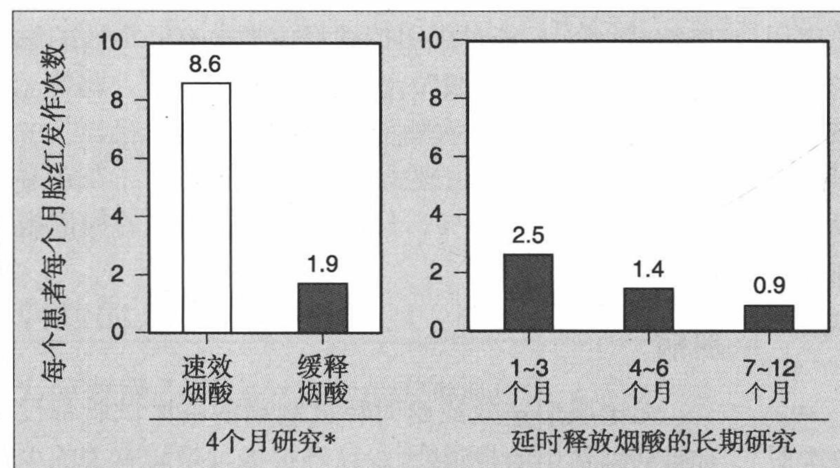


图25-10 左格子显示每日1次的延时释放烟酸（ER niacin）与速效烟酸（IR niacin）的一对一比较，前者脸红发生率下降。右格子显示长期治疗但患者耐受，脸红发生率下降的机制。该资料来自日记卡登记的每个患者每4周间隔的脸红发生结果。（*Reproduced from Ref. 81, with permission.*）



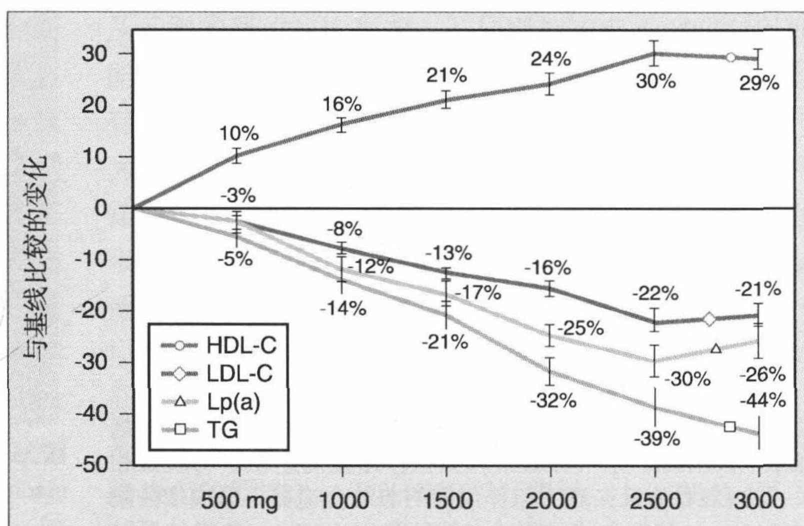


图25-11 图示每日1次1000～2000 mg的延时释放烟酸剂量-反应效应。对于动脉粥样硬化和冠心病风险呈独立相关的所有脂蛋白类型，烟酸治疗均获益。HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；Lp（a），脂蛋白（a）；TG，甘油三酯。（*Reproduced Ref. 82, with permission.*）

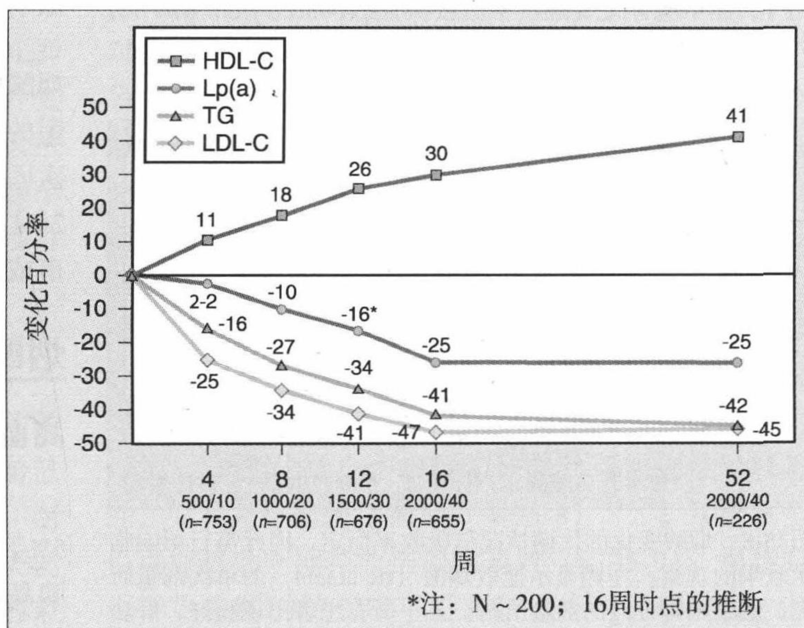


图25-12 烟酸和洛伐他汀固定剂量联合治疗的剂量-反应效应。相互比较结果见图25-11，如加用洛伐他汀和烟酸时，对脂蛋白效果是明显的。注意在16周和52周时间点时HDL胆固醇呈递增升高，这种已明确的烟酸现象叫"烟酸HDL匍匐"。HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；Lp（a），脂蛋白（a）；TG，甘油三酯。（*Reproduced from Ref. 130, with permission.*）

葡萄糖和胰岛素与用药前无差异[95]。理论上，烟酸可能增加新发糖尿病的风险。但在CDP中，烟酸不增加胰岛素的用量，不增加口服降糖药剂量及尿糖测试阳性例数[40]。

近来资料显示，烟酸在糖尿病患者中的应用可能是安全的，尽管既往这种用法不鼓励[47]。2项随机研究，烟酸2.6g/d和1.5g/d和安慰剂比较，结果显示糖化血红蛋白A1c水平均升高0.3%。此外，这2个研究中，烟酸治疗的患者降糖药服用的普遍轻度增加，但烟酸的致高血糖总的影响较小[96,97]，并在使用4～8个月后消失了[91]。

肝功能

当服用持续释放烟酸时，通常早晚每日2次服用，如与速效或延时释放（缓释）烟酸比较，肝毒性倾向性更大。不过，有一些持续释放烟酸制剂，1g每日2次剂量下使用可能是安全的，其他制剂在这个剂量下的用法，转氨酶增加的患者高达25% [76,77,98,99]。若对服用持续释放烟酸有肝毒性的患者随后服用速效烟酸时，没有肝功能异常[99]。此外，延时释放烟酸1日1次睡前服用时肝副作用轻，其中有一项大规模临床试验[100]，患者转氨酶升高在正常值3倍以上者少于1%，且没有肝功能衰竭的病例报道。

肌病

无论服用速效或延时释放制剂的临床试验都没有肌病副作用的报道[40,74]。已经报道与烟酸有关的少



数临床入选病例不符合目前肌病的标准[101,102]。其中，有一个更重要的问题是，加用烟酸是否增加他汀治疗后发生肌病的风险，但是最近的资料没有发现这种风险。此外，大量烟酸-他汀合用治疗导致肌溶解的病例是在洛伐他汀临床开始使用后不久报道的[103-105]。可是，至少一半病例可以用另外的原因解释。自此后没有新的证据来证实烟酸-他汀间有相互作用。例如烟酸-他汀联合治疗的临床试验，有超过6000例用药患者没有一例肌病报道（大多数是延时释放烟酸制剂）[106-108]。从上市处方资料来看，美国食品和药物管理局关于烟酸-他汀联合治疗横纹肌溶解的报告，其发生率不高于他汀或烟酸单药治疗[109]。因此，速效烟酸或延时释放烟酸与他汀合用时肌病的风险是很小的。但是，他汀治疗的患者加用烟酸时，使用持续释放烟酸可能是导致肝毒性的原因，并可引起他汀的肝首过清除减少，增加外周血药浓度，肌病发生的可能性增加。

烟酸的其他安全问题

已有研究显示，使用烟酸少见的临床副作用可能出现在皮肤、眼睛、胃肠道和关节。脸红几乎是普遍的，但是不常发生的皮疹是否持续存在可能与剂量有关。皮疹通常不能认为是过敏或荨麻疹，但可能是皮肤干燥相关的湿疹样反应。黑棘皮病是少数患者的特异性反应，通常减少剂量能控制。但还不知道银屑病是否受烟酸影响[110]。若服用高剂量烟酸通常3 g/d或更高剂量时，可能发生视物模糊[111]。眼底镜检查可以发现囊样黄斑水肿[112,113]。过去有报道，溃疡病、恶心、呕吐与高剂量烟酸有关[114]，但这些副作用现在罕见了。烟酸可通过竞争抑制肾小管尿酸分泌，升高尿酸水平大约10%，从而导致易感人群发生痛风[40,90,115]。

尽管有报道在CDP试验中，烟酸治疗的患者心房颤动的发生率增加了[40]，但是后来的小规模烟酸随机试验中，没有出现明显的副作用。已有临床试验显示，实验室数据变化很小，没有明确意义，其中包括血清钾（～2%）、血清碱性磷酸酶（～10%）和凝血酶原时间（平均4%）（表25-2）[40,90]。

烟酸的未来

为何要费心用这个古老的药物呢?

首先，我们相信心血管疾病预防的下一个进展必将建立在治疗血脂异常获益的证据基础上，尤其是升高HDL胆固醇方面。升高HDL的药物最可能与得到充分证实的他汀类药物联用[116,117]。其中，烟酸是目前可以获得的最有效升高HDL [118]及增加LDL颗粒体积的药物[118]，也是唯一降低Lp（a）的降脂药[61]，而且在降低甘油三酯方面和贝特类疗效相当[83]，并且本章引用的许多临床试验已证实其对动脉粥样硬化病变的临床益处显著。基于这些事实，实践中人们对烟酸重新感兴趣。其次，我们相信改良的烟酸制剂将会提高耐受性，进而提高有效性。因而，烟酸的未来应用前景被人看好。

烟酸的“复活”

我们作为烟酸的长期使用者和研究者，可以提供以下思考：首先，正如在本章节里详述的，我们对联合针对HDL和LDL为靶目标的治疗有极大的热情。其中一个重要的问题是，烟酸是否会成为升高HDL治疗中的主要成分。为了实现这一点，必须证明：①烟酸必须要被证明自己比其他现有或新出现的HDL胆固醇活性药物的临床疗效更好，或性价比更高[119]。②它的主要副作用中，脸红、瘙痒必须降至最低。而且要考虑可能的竞争药物，torcetrapib的失败虽令人失望，但不能宣告胆固醇酯转运蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）类抑制药的命运。目前正在进行的研究可以解决这个问题。对于脸红，缓释烟酸剂型与速效剂型相比，前者可以减少严重或中等严重的脸红发生率超过80%[120]。尽管有这些进展，但在脸红敏感的患者亚组中依然是一个主诉，也是一些医生拒绝使用烟酸的原因，并是6%～10%患者早期停药的原因。最近的研究进展是一种改良的烟酸缓释制剂，它可以释放更低的血浆烟酸浓度，减少脸红的发生率，尤其当与阿司匹林联用时[121,122]。

此外，烟酸应用普遍少的原因是它初始使用时的相对复杂性[76,110]。其中，主要的“令人讨厌”的方面有脸红、1～4个月的剂量上调、阿司匹林的共同服用和睡前定时的点心，并需要超越通常数量的咨询次数以及对患者（和医生）的教育。然而，1或2个月内伴随对脸红反应耐受程度的惊人增加，从而提高持续服药依从性的努力通常会获得回报。不过，按照我们的经验，有医疗保健人员提供帮助并允诺坚持用药至少2个月的患者几乎都能成功地长期服用。

“烟酸受体”

使用药物直接抑制烟酸导致脸红是可能的。如图25-13所阐述的，烟酸作为皮肤朗格汉斯细胞G$_i$-偶联受体GRP109A[14,15-123,124]（在人类也被称为HM74[16]）的配体发挥作用，通过介导皮下PGD_2的释放导致脸红的产生。烟酸在脂肪细胞中对这类受体的激活（图25-13），至少导致一些我们希望得到的烟酸的药理作用（减少激素敏感的甘油三酯脂肪酶活性、脂解作用减少、血浆游离脂肪酸及VLDL-甘油三酯和LDL水平减少）。此外，推测烟酸调脂效应的其他机制可能是非GRP109A介导的[125-127]。GRP109A的内源性配体是β-羟丁酸[17]，提示它对饥饿性酮症代谢性适应的进化作用。皮肤细胞中GRP109A介导的PGD_2释放介导了脸红副作用这一认识，促使研发了一种药物（MK0524，复方烟酸，拉罗皮兰控释法），此药能阻断PGD_2介导的血管平滑肌细胞受体D1P激活，然后由D1P触发血管扩张继而脸红，但不改变烟酸的脂细胞代谢作用。在初步的研究中，MK0524在人类和鼠模型中都明显减少了脸红的强度和持续时间，

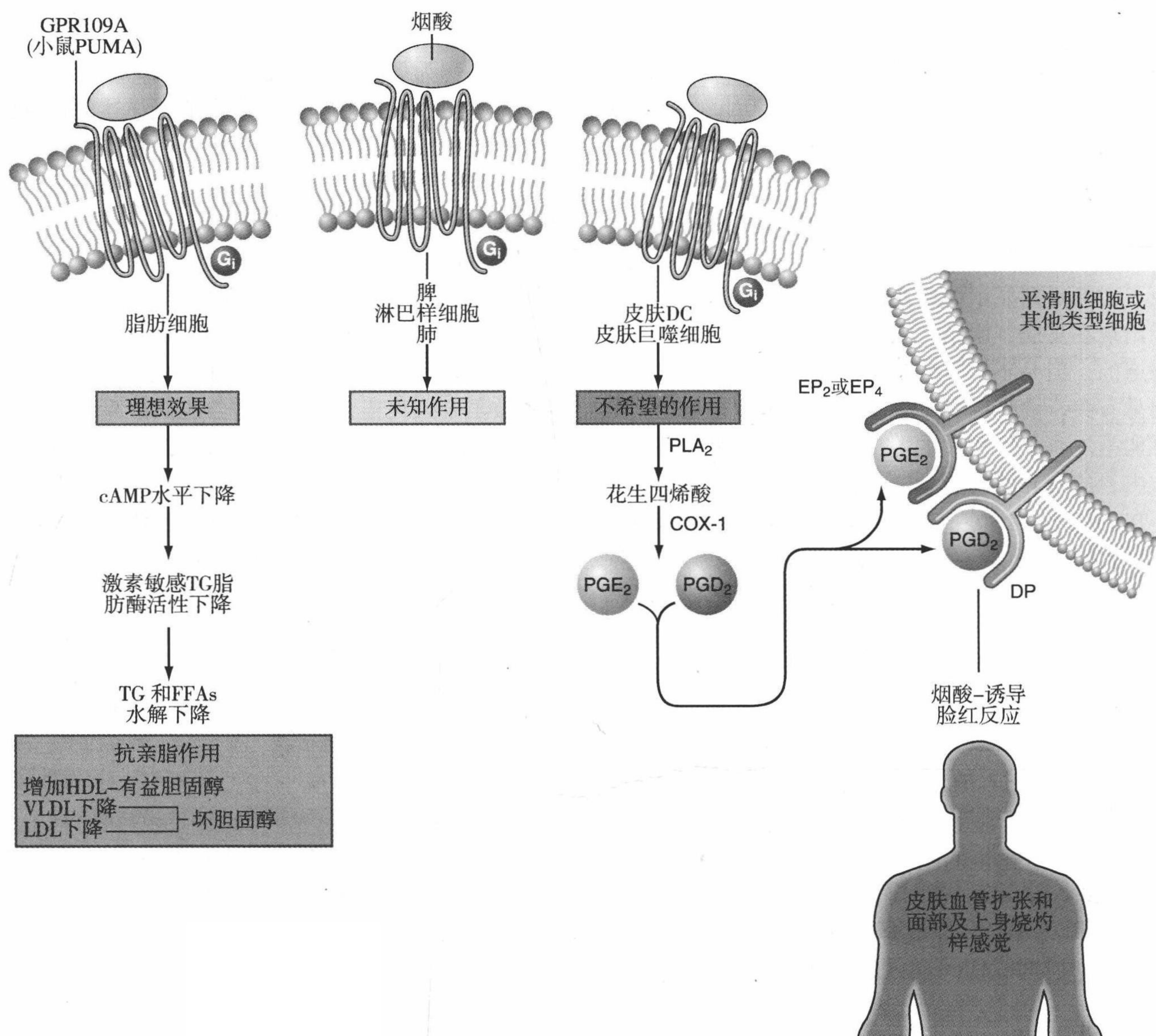


图25-13 G$_i$蛋白-偶联受体GRP109A激活依受体部位不同产生不同的反应，脂质的作用是通过脂肪细胞对受体介导的，脸红是通过位于皮肤朗格汉斯细胞的受体介导的。cox-1，环-氧化酶-1；DC，树突状细胞；DP，PGD_2受体；EP，PGE_2受体；FFA，游离脂肪酸；PGD_2，前列腺素D_2；PGE_2，前列腺素E_2；PLA_2，磷脂酶A_2；TG，甘油三酯。(*Reproduced from Ref. 15, with permission.*)

目前积极的研制仍在继续[128,129]。

小结

如本章引证的，无论是单用或与他药合用，烟酸用来预防动脉粥样硬化的心血管并发症的显著临床益处已有一段长久的记载。在统计学上，这些益处与其同时对HDL胆固醇和LDL胆固醇的作用以及可能对LDL颗粒大小、甘油三酯和Lp(a)的作用有关。烟酸最大的前景似乎在于它与降LDL胆固醇药物的合用方面。但是，烟酸能否实现这一前景取决于快速涌现的与烟酸有关的进展、PGD_2受体相关的进展以及药物释放制剂改良的进展，也取决于更有优势的烟酸替代药物的空缺。

（陆丕能 译）

参考文献

1. Carlson LA: Nicotinic acid: The broad spectrum drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 2005;258:94–114.
2. Altschul R, Hoffer A, Stephen JD: Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem* 1955;54:558–559.
3. Anitschokov N: Experimental arteriosclerosis in animals. In Cowdry EV (ed): Arteriosclerosis: A Survey of the Problem. New York, Macmillan, 1933, pp 271–322.
4. Parsons WB, Flinn JH: Reduction of serum cholesterol levels and beta-lipoprotein cholesterol levels by nicotinic acid. *Arch Intern Med* 1959;103:783–790.
5. Carlson LA, Oro L: The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids. *Acta Med Scand* 1962;172:641–645.
6. Carlson LA: Studies on the effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue *in vitro*. *Acta Med Scand* 1963;173:719–722.
7. Carlson LA, Havel RJ, Ekelund LG, Holmgren A: Effect of nicotinic acid on the turnover rate and oxidation of the free fatty acids in man during exercise. *Metabolism* 1963;12:837–845.
8. Carlson LA, Lassers BW, Wahlqvist ML, Kaijser L: The relationship in man between plasma free fatty acids and myocardial metabolism of carbohydrate substrate. *Cardiology* 1972;57:51–54.
9. Havel RJ, Carlson LA, Eckelund LG, Holmgren A: Studies on the relation between mobilization of free fatty acids and energy metabolism in man: Effects of norepinepherine and nicotinic acid. *Metabolism* 1964;13:1402–1412.
10. Gordon RS Jr, Cherkes A: Unesterified fatty acids in human blood plasma. *J Clin Invest* 1956;35:206–212.
11. Laurell S: Recycling of intravenously injected palmitic acid-1-C^{14} as esterified fatty acid in the plasma of rats, and turnover rate of plasma triglycerides. *Acta Physiol Scand* 1959;47:218–223.
12. Carlson LA: Studies on the incorporation of injected palmitic acid-1-C14 into liver and plasma lipids in man. *Acta Soc Med Ups* 1960;65:85–89.
13. Havel RJ: Conversion of plasma free fatty acids into triglycerides of plasma lipoprotein fractions in man. *Metab Clin Exp* 1961;10:1031–1036.
14. Benyo Z, Gille A, Kero J, et al.: GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J Clin Invest* 2005;115: 3634–3640.
15. Pike NB: Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *J Clin Invest* 2005;115:3400–3403.
16. Tunaru S, Kero J, Schaub A, et al.: PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its antilipolytic effect. *Nat Med* 2003;9:352–355.
17. Taggart AK, Kero J, Gan X, et al.: (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. *J Biol Chem* 2005;280:26649–26652.
18. Carlson LA, Hanngren A: Initial distribution in mice of ^{3}H-labelled nicotinic acid studied by autoradiography. *Life Sci* 1964;3:867–871.
19. Kaijser L, Eklund B, Olsson AG et al.: Dissociation of the effects of nicotinic acid on vasodilatation and lipolysis by a prostaglandin synthesis inhibitor, indomethacin, in man. *Med Biol* 1979;57:114–117, 773–782.
20. Morrow JD, Parsons WG III, Roberts LJ, et al.: Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 *in vivo* in humans following the administration of nicotinic acid. *Prostaglandins* 1989;38:263–274.
21. Carlson LA, Ostman J: Plasma beta-hydroxybutyric acid response to nicotinic acid-induced plasma free fatty acid decrease in man. *Diabetologia* 1966;2:127–129.
22. Carlson LA, Freyschuss U, Kjellberg J, Ostman J: Suppression of splanchnic ketone body production in man by nicotinic acid. *Diabetologia* 1967;3:494–499.
23. Carlson LA, Levi L, Oro L: Plasma lipids and urinary excretion of catecholamines in man during experimentally induced emotional stress, and their modification by nicotinic acid. *J Clin Invest* 1968;47:1795–1805.
24. Lassers BW, Wahlqvist ML, Kaijser L, Carlson LA: Effect of nicotinic acid on myocardial metabolism in man at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 1972;33:72–80.
25. Carlson LA: Serum lipids in men with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1960;167:399–413.
26. Castelli W: Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992;70:3H–9H.
27. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al.: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707–714.
28. Miller GJ, Miller NE: Plasma high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1975;I:16–19.
29. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, et al.: Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Bull World Health Organization* 1970;43:891–915.
30. Fredrickson DA, Levy RI, Lees RS: Fat transport in lipoproteins: an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967;276:34–44, 94–103, 148–156, 215–225, 273–281.
31. Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 1955;34:1345–1353.
32. Johansson JO, Egberg N, Asplund-Carlson A, et al.: Nicotinic acid treatment shifts the fibrinolytic balance favourably and decreases plasma fibrinogen in hypertriglyceridaemic men. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:165–171.
33. Carlson LA, Oro L: Effect of treatment with nicotinic acid for one month on serum lipids in patients with different types of hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1973;18:1–9.
34. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A: Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989;226:271–276.
35. Lithell H, Vessby B, Walldius G, Carlson LA: Hypertriglyceridemia, acute pancreatitis and ischemic heart disease in a pair of monozygotic twins. *Acta Med Scand* 1987;221:311–316.
36. Carlson LA, Danielson M, Eckberg I, et al.: Reduction of myocardial reinfarction by the combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Atherosclerosis* 1977;28:81–86.
37. Carlson LA, Rosenhamer G: Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988;223:405–418.
38. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, et al.: A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: Effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005;142:95–104.
39. The Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project. Design, methods, and baseline results. *Circulation* 1973;47(Suppl I):I1–I50.
40. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360–381.
41. The Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: Initial findings leading to modifications of its research protocol. *JAMA* 1970;214:1303–1313.

42. The Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: findings leading to further modifications of its protocol with respect to dextrothyroxine. *JAMA* 1972;220:996–1008.
43. The Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: findings leading to discontinuation of the 2.5 mg/day estrogen group. *JAMA* 1973;226:652–657.
44. Cox DR: Regression models and life-tables. *J R Statist Soc B* 1972;34:187–202.
45. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al., for the Coronary Drug Project Research Group: fifteen-year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;81:1245–1255.
46. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
47. Garg A, Grundy SM: Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Med Assoc* 1990;264:723–726.
48. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME: Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005;95:254–257.
49. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME: Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006;97:477–479.
50. SAS Language: Reference, 1st ed, 8.2 version. Cary, NC: SAS Institute, Inc, 2002.
51. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al.: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233–3240.
52. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, et al.: Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up. *JAMA* 1990;264:3013–3017.
53. Hodis HN, Mack WJ: Triglyceride-rich lipoproteins and progression of atherosclerosis. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A40–44.
54. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al.: Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990;264:3007–3012.
55. Brown BG, Hillger LA, Lewis C, et al.: A maximum confidence approach for measuring progression and regression of coronary artery disease in clinical trials. *Circulation* 1993;87(Suppl II):II66–II73.
56. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al.: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–1298.
57. Zhao XQ, Brown BG, Hillger L, et al.: Effects of intensive lipid-lowering therapy on the coronary arteries of asymptomatic subjects with elevated apolipoprotein B. *Circulation* 1993;88:2744–2753.
58. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A, et al.: High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl):S11–S20.
59. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison LJ, et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8–15.
60. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ: Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781–1791.
61. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, et al.: Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995;274:1771–1774.
62. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al.: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975–990.
63. Quinn TG, Alderman EL, McMillan A, et al.: Development of new coronary atherosclerotic lesions during a 4-year multiple risk factor reduction program: the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *J Am Coll Cardiol* 1994;24:900–908.
64. Miller BD, Alderman EL, Haskell WL, et al.: Predominance of dense low-density lipoprotein particles predicts angiographic benefit or therapy in the Stanford Coronary Risk Intervention Project. *Circulation* 1996;94:2146–2153.
65. Sacks FM, Pasternac RC, Gibson CM, et al.: Effects on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normocholesterolemic patients. *Lancet* 1994;344:1182–1186.
66. Brown BG, Brockenbrough A, Zhao XQ, et al.: Very intensive lipid therapy with lovastatin, niacin, and colestipol for prevention of death and myocardial infarction: a 10-year Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) follow up. *Circulation* 1998;98(Suppl 1):I–635.
67. Zhao XQ, Yuan C, Hatsukami TS, et al.: Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques *in vivo* by MRI: a case–control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(10):1623–1629.
68. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al.: Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques. Role of extracellular lipid, macrophages, and smooth muscle cell content. *Brit Heart J* 1993;69:377–381.
69. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
70. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al.: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo-controlled study of extended release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004:110:3512–3517.
71. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE: The effect of 24 months of combination statin and extended release niacin on carotid intima–media thickness. ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006:22;2243–2250.
72. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ: Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:631–636.
73. Brown BG, Zhao XQ, Cheung MC: Should both HDL cholesterol and LDL cholesterol be targets for lipid therapy? A review of current evidence. *J Clin Lipidology* 2007;1:88–94.
74. Guyton JR: Extended-release niacin for modifying the lipoprotein profile. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1385–1398.
75. Piepho RW: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2000;86(Suppl):35L–40L.
76. Knopp RH, Ginsberg J, Albers JJ, et al.: Contrasting effects of unmodified and time-release forms of niacin on lipoproteins in hyperlipidemic subjects: clues to mechanism of action of niacin. *Metabolism* 1985;34:642–650.
77. McKenney JM, Proctor JD, Harris S, Chinchili VM: A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *J Am Med Assoc* 1994;271:672–677.
78. Cefali EA, Adams MH: Extended-release niacin pharmacokinetics following multiple-dose administration. *Pharmacotherapy* 2003;23:125.
79. Cefali EA: Effect of over-the-counter sustained-release niacin on serum transaminases. *Pharmacotherapy* 2003;23:126.
80. McCormack PL, Keating GM: Prolonged-release nicotinic acid. A review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005;65:2719–2740.
81. McGovern M: Niaspan: Creating a new concept for raising HDL cholesterol. *Eur Heart J* 2005;7(Suppl F);F41–F47.
82. Sprecher DL: Raising high-density lipoprotein cholesterol with niacin and fibrates: a comparative review. *Am J Cardiol* 2000;86(Suppl):46L–50L.
83. Stroes ES, Birjmohum RS, Hutten BA, Kastelein JJ: Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:185–197.
84. Myers CD, Carr MC, Park S, Brunzell JD: Varying cost and free nicotinic acid content in over-the-counter niacin preparations for dyslipidemia. *Ann Inter Med* 2003;139:996–1002.
85. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al.: American Heart Association: evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672–692.



86. Levy DR, Pearson TA: Combination niacin and statin therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2005;28:317–320.
87. Hunninghake DB, McGovern ME, Koren M, et al.: A dose-ranging study of a new, once-daily, dual-component drug product containing niacin extended-release and lovastatin. *Clin Cardiol* 2003;26:112–118.
88. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al.: Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672–678.
89. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney J, et al.: Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I Study). *Am J Cardiol* 2008;101:1428–1436.
89a. Ballantyne CM, Davidson MH, McKenney JM, et al.: Comparison of thet efficacy and safety of a combination tablet of niacin extended-release and simvastatin with simvastatin 80 mg monotherapy: the SEACOAST II (high-dose) study. *J Clin Lipidol* 2008;2:79–90.
90. Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, et al.: Effectiveness of once nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998;82: 737–743.
91. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, et al.: Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol* 2004;93: 307–312.
92. Kelly JJ, Lawson JA, Campbell LV, et al.: Effects of nicotinic acid on insulin sensitivity and blood pressure in healthy subjects. *J Hum Hypertens* 2000;14:567–572.
93. Rasouli N, Hale T, Kahn SE, et al.: Effects of short-term experimental insulin resistance and family history of diabetes on pancreatic beta-cell function in nondiabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5825–5833.
94. Poynten AM, Gan SK, Kriketos AD, et al.: Nicotinic acid-induced insulin resistance is related to increased circulating fatty acids and fat oxidation but not muscle lipid content. *Metabolism* 2003;52:699–704.
95. Vega GL, Cater NB, Meguro S, et al.: Influence of extended-release nicotinic acid on nonesterified fatty acid flux in the metabolic syndrome with atherogenic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005;95:1309–1313.
96. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KE, et al.: Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. The ADMIT study: A randomized trial. *JAMA* 2000;284:1263–1270.
97. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al.: Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002; 162:1568–1576.
98. Christensen NA, Achor RWP, Berge KG, et al.: Nicotinic acid treatment of hypercholesterolemia. *J Am Med Assoc* 1961;177:76–80.
99. Henkin Y, Johnson KC, Segrest JP: Rechallenge with crystalline niacin after drug-induced hepatitis from sustained-release niacin. *J Am Med Assoc* 1990;264:241–243.
100. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, et al.: Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): A long-term study. *Am J Cardiol* 1999;82:74U–81U.
101. Gharavi AG, Diamond JA, Smith DA, et al.: Niacin-induced myopathy. *Am J Cardiol* 1994;74:841–842.
102. Litin SC, Anderson CF: Nicotinic acid-associated myopathy: A report of three cases. *Am J Med* 1989;86:481–483.
103. Cooke HM: Lovastatin- and niacin-induced rhabdomyolysis. *Hosp Pharm* 1994;29:33–34.
104. Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, et al.: Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin [letter]. *N Engl J Med* 1988;318:46–47.
105. Reaven P, Witztum JL: Lovastatin, nicotinic acid, and rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 1988;109:597–598.
106. Duvall WL, Blazing MA, Saxena S, et al.: Targeting cardiovascular risk associated with both low-density and high-density lipoprotein using statin-niacin combination therapy. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:339–347.
107. Advicor Prescribing Information. Abbott Laboratories, North Chicago, IL. August 2007.
108. Rubenfire M: Safety and compliance with once-daily niacin extended-release/lovastatin as initial therapy in the Impact of Medical Subspecialty on Patient Compliance to Treatment (IMPACT) study. *Am J Cardiol* 2004;94:306–311.
109. Sheikh-Ali AA, Karas RH: Safety of lovastatin/extended release niacin compared with lovastatin alone, atorvastatin alone, pravastatin alone, and simvastatin alone (from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system). *Am J Cardiol* 2007;99:379–381.
110. Guyton JR, Bays HE: Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(Suppl C):22C–31C.
111. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR: Adverse ocular effects associated with niacin therapy. *Brit J Opthalmol* 1995;79:54–56.
112. Bressler NM: Cystoid macular edema from niacin typically is not accompanied by fluorescein leakage on angiography. *Am J Ophthalmol* 2005;139:951.
113. Gass JD: Nicotinic acid maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1973;76:500–510.
114. Mosher LR: Nicotinic acid side effects and toxicity: A review. *Am J Psychiatry* 1970;126:1290–1296.
115. Gershon SL, Fox IH: Pharmacologic effects of nicotinic acid on human purine metabolism. *J Lab Clin Med* 1974;84:179–186.
116. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
117. LaRosa JC, He J, Vupputuri S: Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340–2346.
118. Brown BG, Zambon A, Lanman RB, et al.: Frequency and importance of conversion to large buoyant LDL with simvastatin and niacin therapy: Comparison of four methods. *Circulation* 2003;108(Suppl IV):IV–197.
119. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, et al.: Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: An initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:490–497.
120. Knopp RH, Alagona P, Davidson M, et al.: Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998;47:1097–1104.
121. Cefali EA, Simmons PD, Stanek EJ, Shamp TR: Improved control of niacin-induced flushing using an optimized once-daily, extended-release niacin formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:633–640.
122. Cefali EA, Simmons PD, Stanek EJ: Aspirin reduces cutaneous flushing after administration of an optimized extended-release niacin formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45: 78–88.
123. Benyo Z, Gille A, Bennett CL, et al.: Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal Langerhans cells. *Mol Pharmacol* 2006;70:1844–1849.
124. Lorenzen A, Stannek C, Lang H, et al.: Characterization of a G protein-coupled receptor for nicotinic acid. *Mol Pharmacol* 2001;59:349–357.
125. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacin accelerates intracellular ApoB degradation by inhibiting triacylglycerol synthesis in human hepatoblastoma (HepG2) cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1051–1059.
126. Jin FY, Kamanna VS, Kashyap ML: Niacin decreases the removal of high-density lipoprotein apolipoprotein A-I but not cholesterol ester by HepG2 cells. Implications for reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 2020–2028.
127. Rubic T, Trottman M, Lorenz RL: Stimulation of CD 36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoid cells by niacin. *Biochem Pharmacol* 2004;67:411–419.
128. Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R, et al.: Effects of laropiprant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;101:625–630.
129. Lai E, De Lepeleire I, Crumley TM, et al.: Suppression of niacin-induced vasodilation with an antagonist to prostaglandin D2 receptor subtype 1. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:849–857.
130. Xydakis AM, Ballantyne CM: Combination therapy for combined dyslipidemia. *AM J Cardiol* 2002;90(Suppl):21K-29K.

第 26 章

贝特类药物

Peter H. Jones

贝特类药物自20世纪60年代开始在临床中使用，安妥明（氯贝丁酯）是其中的第一个，在此后的几十年中又出现了非诺贝特、苯扎贝特、吉非贝奇和环丙贝特。早期对氯贝丁酯进行的一些临床研究，如世界卫生组织（World Health Organization，WHO）一级预防研究[1,2]和二级预防研究［冠状动脉药物计划（Coronary Drug Project）及纽卡斯尔研究和爱丁堡研究］[3-5]表明，贝特类药物可以降低冠心病的风险，但是却带来一些非心血管疾病的不良反应。尽管众所周知氯贝丁酯和吉非贝奇主要是用来降低血清甘油三酯的，同时兼有轻度的降低总胆固醇的作用，但是新一代的贝特类药物（非诺贝特、苯扎贝特和环丙贝特）具有更强的降低总胆固醇和低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇的作用。20世纪90年代早期以前，贝特类药物的作用机制并不明确。最近的一些临床研究通过造影结果和冠心病的硬终点证实了贝特类药物的益处，并且消除了人们对于其安全性的多数顾虑。本章将回顾贝特类药物对于血脂和脂蛋白的作用机制，单独应用或与其他调脂药物联合应用时的临床有效性和安全性，以及以替代终点或临床心血管疾病事件作为终点的临床研究。

对于脂代谢和细胞功能的作用机制

贝特类药物是人工合成的一类可以和过氧化物酶增生物激活受体（peroxisome proliferators-activated receptor，PPAR）-α相结合的配体。PPARs属于核激素受体家族，可以和天然配体相结合，如脂肪酸和脂肪酸衍生的廿碳酸类，引起PPAR蛋白的构型改变，进而与另一个核激素受体即类视黄醇 X受体（retinoid X receptor，RXR），形成异质二聚体[6]。这种异质二聚体复合物可以和特定的靶基因启动区间的PPAR反应元素（PPAR response elements，PPREs）相结合。当与PPREs结合时，可以通过活化或者抑制（这一作用不常见）的作用影响基因的转录（图26-1）[7]。此外，共激活物的补充和（或）辅抑制剂的释放也是实现基因正确转录的重要组成部分。还有另外两种类型的PPARs，PPAR-γ和β（或δ）。PPAR-α在代谢旺盛的组织中表达，如肝、肾、心脏、骨骼肌和棕色脂肪，除此之外，单核细胞和血管内皮细胞以及平滑肌细胞中也有表达。贝特类药物可以降低血清甘油三酯水平，这一作用依赖于PPAR-α介导的机制，包括：①增加脂肪酸的摄取（通过诱导脂肪酸转运蛋白）和增加脂肪酸β氧化，后者可以减少极低密度脂蛋白



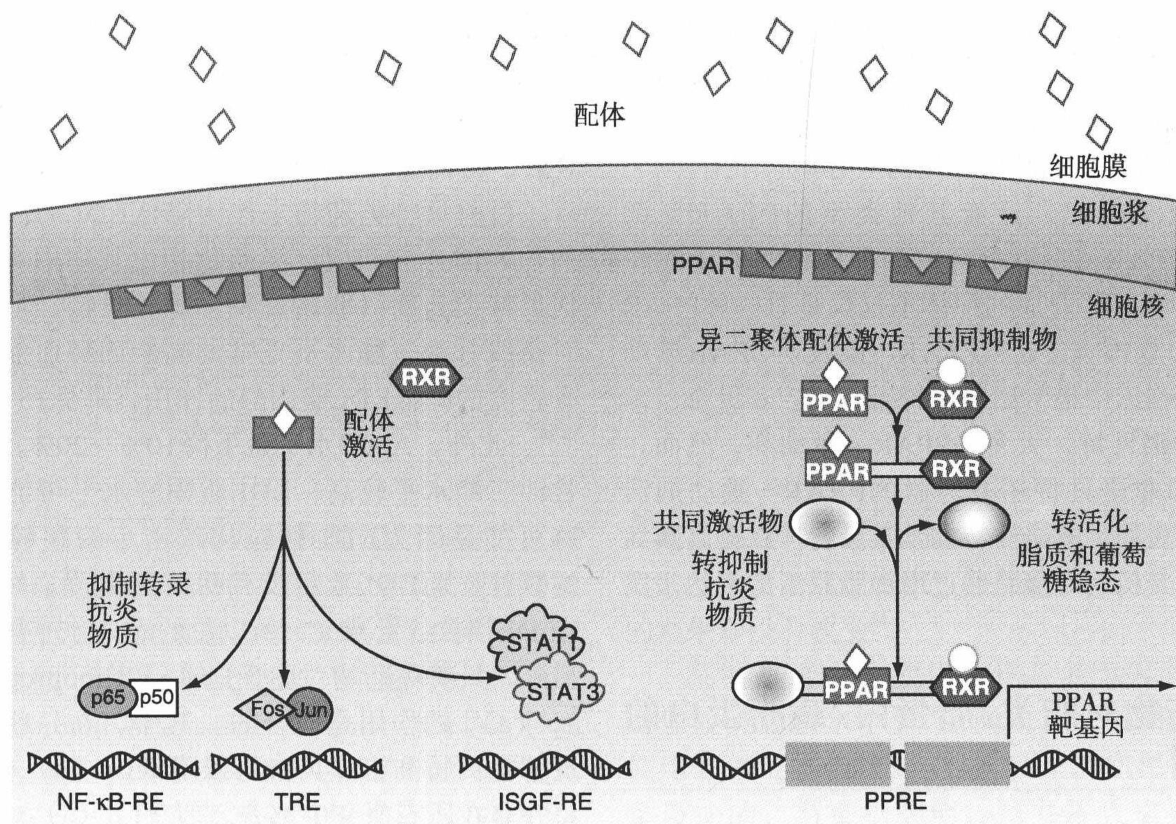


图26-1 过氧化物酶增生物激活受体（PPARs）影响基因转录的机制。ISGF-RE，干扰素刺激的基因因子反应成分；NF-κB-RE-κB，核因子B反应成分；PPRE，PPAR反应元素；RXR，类视黄醇X受体；STAT，信号转导和转录激活；TRE，O-十四酰佛波醇13-醋酸-反应成分。(*Reprinted from Ref. 7, with permission.*)

（very-low-density lipoproteins，VLDL）生成所需的底物；②增加脂蛋白酯酶（lipoprotein lipase，LPL）的转录和抑制载脂蛋白（CPU）C-Ⅲ的转录，后者可以抑制LPL的活性[8,9]。这两种作用导致了富含甘油三酯的脂蛋白酯解，进而又导致乳糜微粒和VLDL的水平降低，使得释放出来的游离脂肪酸被储存在脂肪组织中或被骨骼肌当做能量利用掉。贝特类药物还可以升高高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇的水平，这一作用依赖于肝载脂蛋白A-Ⅰ和A-Ⅱ生成的PPAR-α激活[10]。胆固醇反向转运过程被认为是HDL颗粒的主要益处之一，这一过程可以被巨噬细胞中的PPAR-α激活所加强，这可以增加ATP-结合盒（ATP-binding cassette，ABC）A1转运蛋白的表达，可能是通过对肝X受体（liver X receptor，LXR）的适度作用来实现的[11]。

除了贝特类药物通过PPAR-α介导的效应来降低血清甘油三酯、升高HDL胆固醇水平以外，PPAR-α还有其他的机制值得关注，如抗炎和抗动脉粥样硬化（表26-1）。在离体试验中已经证实，贝特类药物可以减少血管细胞黏附分子-1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM）在细胞分裂素刺激的内皮细胞上表达，同时减少单核细胞化学趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）的释放，二者都能减少单核细胞向动脉壁的附着和迁移[12]。此外，PPAR-α激动剂也能减少单核细胞和巨噬细胞中组织因子的表达和基质金属蛋白酶的释放，这一作用可以减少斑块破裂的易损性和继发的血栓形成[13,14]。许多致炎基因都依赖于核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB），现在已经证实，

表 26-1	PPAR-α对细胞功能和炎症的影响
降低VCAM-1的表达	
降低组织因子的表达	
降低基质金属蛋白酶的释放	
减少单核细胞化学趋化蛋白（MCP）-1	
降低炎性标记物	
纤维蛋白原	
IL-6	
C反应蛋白	
血清淀粉A	
肿瘤坏死因子（TNF）α	



PPAR-α激动剂可以减少这些基因的表达[15]。结果表明，PPAR-α激动剂，如贝特类药物，具有降低炎症标志物（如白细胞介素-6、纤维蛋白原、血清淀粉样A蛋白、C反应蛋白和肿瘤坏死因子-α）的作用。

正如上文所述，还有其他类型的PPAR，如PPAR-γ和PPAR-δ，以及合成的配体也都有上述作用。其中，有一些合成的配体不仅仅是对一种PPAR有作用，如双PPAR-α和PPAR-γ以及泛PPAR激动剂。例如，临床中最常用的贝特类，如吉非贝奇、苯扎贝特和非诺贝特，大多是PPAR-α激动剂；然而，苯扎贝特和非诺贝特还有轻微的PPAR-γ激动剂活性。有证据表明，非诺贝特和苯扎贝特可以提高胰岛素敏感性，其机制可能是通过增加脂联素的表达来实现的[16,17]。

贝特类药物对脂类/脂蛋白/载脂蛋白的临床作用

贝特类药物是降低高甘油三酯血症的一线用药，因为它能显著降低富含甘油三酯脂蛋白（VLDL和中间密度脂蛋白）[18]。此外，贝特类药物也能降低高甘油三酯血症患者餐后血脂的程度和持续时间[19]。临床上应用的贝特类药物可以将空腹甘油三酯水平降低30%～50%，而且基线甘油三酯水平越高，降低幅度就越大[20-26]。有一种罕见的基因性血脂异常，是由于apoE2纯合体导致的，命名为Ⅲ型血β脂蛋白异常症，对这种患者中，贝特类药物可以明显降低富含胆固醇的VLDL残余物，从而明显降低总胆固醇（40%～50%）和甘油三酯（50%～70%）水平，使该病典型的黄色瘤消退[27]。

虽然低HDL胆固醇血症可以单独出现，但是更多见的是与高甘油三酯血症并存。贝特类药物升高总HDL胆固醇水平的作用在有高甘油三酯血症的患者中更明显[28]，这其中有几个机制：第一，降低富含甘油三酯的脂蛋白，从而降低胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）对中性脂质在富甘油三酯脂蛋白和HDL间的交换作用，这导致HDL颗粒中甘油三酯含量较少，不易被肝脂酶重构成较小的颗粒。第二，贝特类药物加强了LPL诱导的富甘油三酯脂蛋白的酯解，这为HDL成熟提供了重要的表面包被要素，而且肝apoA-Ⅰ生成的增加也利于HDL前体生成的增加。尽管大多数患者使用贝特类药物后HDL胆固醇水平都会升高，但是也有极少数研究报道，在2型糖尿病患者中联合使用噻唑烷二酮和非诺贝特或苯扎贝特时，可以导致HDL胆固醇明显下降[29-31]。当停用贝特类药物后这一现象可以逆转。目前这一机制尚不清楚。

目前贝特类药物未作为降低LDL胆固醇的一线药物，因为它和他汀类药物相比其作用有限。新一代贝特类药物（非诺贝特、苯扎贝特、环丙贝特）对基线甘油三酯水平正常的高胆固醇血症的患者，有轻度的降低LDL胆固醇的作用（降低15%～20%）[18,26]。此外，ApoB水平也下降10%～20%。如果基线甘油三酯水平较高，LDL胆固醇水平可能会升高，这可能是因为LDL颗粒从致密小的颗粒变成较大的颗粒，而LDL数量没有明显变化[8,32]。然而，由于VLDL颗粒数量减少，所以总的apoB水平可能下降。另外，贝特类药物对脂蛋白（a）[lipoprotein（a），Lp（a）]的作用是混合的。其中，在一些研究中发现苯扎贝特和吉非贝奇可以降低Lp（a），但这一现象并非在所有研究中都有。似乎Lp（a）对贝特类药物的反应存在异质性，这取决于基线甘油三酯的水平。对甘油三酯水平正常的患者，吉非贝奇可以将Lp（a）的水平降低17%，而对于那些基线Lp（a）水平大于20mg/dl的患者，吉非贝奇可以将Lp（a）水平降低25%。但是，对于高甘油三酯血症的患者，吉非贝奇对于Lp（a）没有明显的作用。不过，对于由于治疗前甘油三酯水平不同所造成的疗效不同的原因尚不清楚，其中一种可能的解释是，对高甘油三酯血症的患者，贝特类药物减少VLDL的生成，这使得有更多的apoB可供合成Lp（a），于是增加了Lp（a）的生成， VLDL水平的降低减少了Lp（a）和VLDL形成复合物的相互作用，这一复合物在正常情况下可以被LDL受体清除[33]。

关于贝特类药物降脂效果的头对头对照研究很少，但是普遍研究显示，在推荐剂量下它们降低甘油三酯和升高HDL胆固醇水平的效果相当[23,25]。贝特类对于脂类/脂蛋白/载脂蛋白的影响见表26-2。

贝特类药物的其他生化效应

如前所述，贝特类药物可以通过对PPAR-α的激活改变细胞的代谢过程，从而具有抗炎活性。例如，高敏CRP最初是由肝合成的，是对细胞活性介导的反应，已被证实是男性和女性冠心病的独立预测因子。目前已知很多治疗都对降低冠心病风险有益，

表 26-2 贝特类药物对临床血脂的影响

贝特类	TG	HDL	LDL	TC	apoB	apoA-1
吉非贝奇1200mg/d	−30%～−50%	+5%～+20%	−10%	−10%～−15%	−10%～−20%	+5%
苯扎贝特400～600mg/d	−30%～48%	+5%～17%	−15%（Ⅱ型） +7%（Ⅳ型）	−15%		
氯贝丁酯100mg/d	−37%～−73%	+18%～+39%	−18%～−29%（Ⅱ型） +36%（Ⅳ型）	−15%～−25%	−15%～−20%	+8%～+10%
非诺贝特200～300mg/d	−30%～−45%	+10%～+15%	−10%～−15%	−10%～−15%	−10%～−15%	+10%

apo，载脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白胆固醇；LDL，低密度脂蛋白胆固醇；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯。

如减轻体重、运动、阿司匹林和他汀类药物，这些治疗都可以降低CRP。同样，很多研究都发现贝特类药物可以降低血脂异常患者的CRP，但并不是所有研究都是这样[17,26,34-37]。除此以外，脂蛋白相关的磷脂酶A2［lipoprotein-associated phospholipase A2（Lp-PLA2）］已被证实是血管疾病风险增高的一个标记物，尤其是卒中。他汀类药物可以降低Lp-PLA2，这可能是因为大部分Lp-PLA2团块是由LDL颗粒携带的。最近研究发现，2型糖尿病患者和混合性血脂异常患者中，非诺贝特有与他汀类似的降低Lp-PLA2水平的效果[35]。另外，纤维蛋白原与血管疾病风险增加有关，是一个急性期反应物。新一代的贝特类药物已被证实在血脂异常患者中有降低纤维蛋白原水平的作用[17,23,25,26,37,38]。

代谢综合征患者中常可见到尿酸水平升高[39]，已经证实，高尿酸血症是心血管疾病的一个独立预测因子[40,41]。非诺贝特可以降低尿酸水平，很可能是因为增加了肾的清除[42]；但是这一作用并没有在苯扎贝特或吉非贝奇中得到证实[43]。此外，同型半胱氨酸水平升高与血管疾病风险升高相关，但是在一些随机临床研究中，给那些高危患者补充叶酸加维生素B_{12}和B_6降低了同型半胱氨酸水平后却没能降低疾病风险[44]。例如，短期疗效研究[45-48]中和长期心血管病结果研究［糖尿病患者非诺贝特干预和事件降低研究（Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes，FIELD）和糖尿病动脉粥样硬化干预研究（Diabetes Atherosclerosis Intervention Study，DAIS）］都显示，非诺贝特可以增加同型半胱氨酸水平[49,50]。其中，在FIELD研究中，同型半胱氨酸水平的增加随着停用非诺贝特呈可逆性，由于一级终点没有达到统计学差异，故这种水平的增加对临床影响还不清楚。而在DAIS研究中，使用定量冠脉造影分析发现，虽然与安慰剂相比，非诺贝特升高了同型半胱氨酸的水平，但是非诺贝特能减慢动脉粥样硬化进展的结果却没有改变[51]。

某些患者中，使用非诺贝特和环丙贝特可以增加血清肌酐水平[26,49]。例如，在FIELD研究中，使用非诺贝特治疗5年后这种血清肌酐水平的增加是可逆的，有证据表明，这并不代表肾小球滤过率（glomerulor filtration rate，GFR）的下降，更不代表肌酐生成的增加[52]。另外，对退伍军人高密度脂蛋白干预研究（Veterans Affairs High-density Lipoprotein Intervention Trial，VA-HIT）中，对基线GFR30～60ml/（min · 1.73m^2）的患者进行的分析中发现，与安慰剂相比，使用吉非贝奇治疗5年以上的患者GFR没有变化，而无论患者是2型糖尿病患者还是代谢综合征患者，研究中也发现，吉非贝奇组有10%的患者有一过性血清肌酐升高，而安慰剂组该数字是4%[53]。但没有发现贝特类药物与急性肾功能减退有关；实际上，非诺贝特被证实在2型糖尿病患者中可以减慢微量白蛋白尿的进展[49,54]。

美国国家肾脏协会（National Kidney Foundation，NKF）[54a]美国国家血脂学会（National Lipid Association）以及其他学会[54b]对2期以及2期以上的肾病患者提出了使用贝特类药物的临床建议，这是因为贝特类药物需要通过肾进行清除。总的来说，国家肾脏协会推荐单独使用贝特类药物治疗时应谨慎，在GFR30～60ml/（min · 1.73m^2）的患者中使用非诺贝特应减量应用，而且对终末期肾病患者应避免使用贝特类药物。特别是对于GFR<30ml/（min · 1.73m^2）的患者，吉非贝奇在低剂量下使用可能更好一些。而对2～4期慢性肾病患者联合应用贝特类和他汀类药物应慎重，单药治疗时更倾向于使用吉非贝奇而不是非诺贝特，如果加用他汀类药物，非诺贝特可能更安

全。如果使用吉非贝奇，联合用药时最安全的他汀可能是氟伐他汀，因为它们之间没有药代动力学相互作用。

胰岛素抵抗的血脂异常特点是血清甘油三酯升高，HDL胆固醇降低。这种情况适合使用贝特类药物。重要的问题是，贝特类药物是否具有提高胰岛素敏感性的作用机制，如作为PPAR-γ的弱竞争物，并（或）增加脂联素的水平。苯扎贝特确实对PPAR-γ有弱的竞争效应，例如在苯扎贝特梗死预防研究（the Bezafibrate Infarction Prevention，BIP）中发现，这一效应可以减慢代谢综合征患者进展为2型糖尿病的进程[55,56]。该作者还在事后的亚组分析中发现，胰岛素抵抗的稳态模型评估（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）经过2年的观察在安慰剂组有所进展，而在苯扎贝特组没有明显改变[57]。另外，在VA-HIT研究中，吉非贝奇与安慰剂相比，进展为糖尿病的患者的比例没有改变[58]。但尚不清楚非诺贝特是否具有PPAR-γ竞争效应，不过有证据表明，代谢综合征患者中使用非诺贝特其胰岛素抵抗的指标有所改善[17]。非诺贝特可以增加脂联素的水平[17,38]，这是一种脂肪细胞分泌的蛋白质，可以改善葡萄糖的利用，与胰岛素抵抗呈负相关。不过，对脂联素的这种效应与使用非诺贝特治疗的患者是否具有临床相关性还需进一步研究证实。

贝特类药物随机临床研究的回顾

贝特类药物对于心血管事件影响的研究始于20世纪60年代，主要是针对氯贝丁酯的研究。表26-3包含了有关贝特类药物的重要研究，这些研究采用了心血管事件作为终点或者采用动脉粥样硬化的替代指标，如定量血管造影或B型超声。所有这些研究都采用安慰剂作为对照。

最早的氯贝丁酯研究中，纽卡斯尔[4]和爱丁堡[5]（Newcastle 和 Edinburg）的研究规模较小，是在高总胆固醇水平的冠心病患者中进行的。二者都报道致死性和非致死性冠心病事件的发生率明显下降，其中纽卡斯尔研究报道超过5～6年的随访中总死亡率下降，同时总胆固醇水平有10%～20%的中度下降。冠脉药物计划（Coronary Drug Project）中有一组使用氯贝丁酯的男性冠心病患者，经超过5年的随访致死性和非致死性冠心病事件下降9%，没有统计学差异[3]。此外，WHO一级预防研究（the WHO primary prevention trial）入选了5000例使用氯贝丁酯的患者，发现非致死性心梗的发生率明显的下降25%，而冠心病死亡率没有明显变化；如前所述，该研究也引起了大家对总死亡率增加这一问题的关注[1,2]。第一个针对急性冠脉综合征后的研究，即斯德哥尔摩缺血性心脏病研究（the Stockholm Ischeamic Heart Disease Study）连续入选心梗后的存活患者，使用氯贝丁酯加烟酸治疗，并使用安慰剂做对照，经超过5年的随访发现，冠心病死亡率下降36%，总死亡率下降26%[59]。

尽管这些研究中的大部分都获得了成功，但是由于WHO研究发现对于死亡率的不良影响，故氯贝丁酯在冠心病预防中的应用受到了限制。另外，由于1987年赫尔辛基心脏研究（the Helsinki Heart Study）[60]结果的公布，贝特类药物的地位有了提高。这是一项对没有冠心病的男性患者进行的一级预防研究，这些患者的非HDL胆固醇水平大于200mg/dl，使用吉非贝奇或安慰剂治疗，结果发现，死亡和致死性心梗的一级终点发生率显著降低34%，更重要的是，吉非贝奇对于总死亡率或非心血管病死亡率没有不良影响。事后分析发现，冠心病获益最大的亚组是LDL胆固醇与HDL胆固醇之比大于5且甘油三酯水平大于204mg/dl并使用吉非贝奇治疗的亚组[61]。经18年的随访进行分析发现，与安慰剂组相比，吉非贝奇组的冠心病死亡率明显的降低，吉非贝奇组中体重指数≥27.5且甘油三酯水平≥184mg/dl的患者总死亡率也降低，而这两个指标提示有代谢综合征[62]。另一个有关吉非贝奇的重要研究是VA-HIT研究，该研究入选有冠心病和低HDL胆固醇水平的男性患者，随机分为吉非贝奇组和安慰剂组，观察5年[58]。样本中近半数患有2型糖尿病或代谢综合征，平均基线LDL胆固醇水平111mg/dl、HDL胆固醇32mg/dl、甘油三酯160mg/dl。吉非贝奇组HDL胆固醇水平升高了6%、甘油三酯水平降低了31%、非致死性心梗、冠心病死亡和卒中发生率的复合终点降低了22%，但总死亡率没有明显降低。除此，对2型糖尿病亚组进行进一步分析发现，吉非贝奇对于卒中的风险有显著降低，而且吉非贝奇对于空腹血浆胰岛素水平处于上四分位数的非糖尿病患者的冠心病事件有着最大的益处[63]。

这些关于吉非贝奇的研究为确定最终能从贝特类药物治疗中获益的目标人群提供了重要信息。该项研究，对于高非HDL胆固醇水平，或LDL胆固醇与HDL胆固醇之比大于5且甘油三酯大于200mg/dl的



表26-3 有关贝特类药物的临床研究的总结

研究	人群；时间	对血脂/非血脂的影响	结果
氯贝丁酯			
冠状动脉药物计划[3]	1103例患有冠心病的男性；5年	TC -6.5% TG-22%	对总死亡率没有影响；冠心病死亡和非致死性心梗降低9%（NS）
WHO[1, 2]	无冠心病的15745例男性；5000例使用氯贝丁酯；5.3年	TC -9%	非致死性心梗降低25%；对冠心病死亡率没有影响。氯贝丁酯组总死亡率增加
纽卡斯尔研究[4]	497例冠心病患者；安慰剂对照；5年	TC -9%～-15%	总死亡率显著降低，尤其是猝死。非致死性血管事件显著降低
爱丁堡研究[5]	717例冠心病患者；安慰剂对照；6年	TC -15%～-20%	致死性和非致死性冠心病事件显著降低。对总死亡率没有影响
斯德哥尔摩IHD[59]	连续入选556例血管事件幸存者；氯贝丁酯加烟酸与安慰剂对照；5年		氯贝丁酯加烟酸与安慰剂对比，降低总死亡率26%，降低冠心病死亡率36%
吉非贝奇			
HHS[60]	无冠心病的4081例男性；安慰剂对照；5年	TC -11% TG -43% HDL +10% LDL -10% 非HDL -14%	冠心病事件减少34%；LDL/HDL>5及TG>200mg/dl的亚组中，冠心病事件减少71%
VA-HIT[58]	2531例男性冠心病患者；安慰剂对照；5年	TC -4% LDL 无变化 TG -31% HDL +6%	冠心病死亡和非致死性心梗降低22%
血管造影			
LOCAT[85]	395例CABG术后且HDL<43mg/dl的男性；安慰剂对照；2.5年	LDL -5% TG -36% HDL +21%	32个月时QCA显示冠脉原位病变减缓，新发病变更少
苯扎贝特			
BIP[64]	3090例冠心病患者；安慰剂对照；6.2年	TG -21% HDL +18% LDL -6.5% 纤维蛋白原-12%	冠心病事件降低10%（NS） TG>200mg/dl亚组冠心病事件降低40%（事后分析）
LEADER[86]	1568例周围动脉病变的男性；安慰剂对照；3年	TC -8% LDL -8% HDL +8% TG -23% 纤维蛋白原 -13%	对冠心病或卒中无影响；小于65岁的男性在非致死性心梗方面获益；减轻了间歇性跛行的严重性
血管造影			
BECAIT[87]	92例心梗后的患者；安慰剂对照；5年	TC -9% TG -37% HDL +9% 纤维蛋白原 -12%	2年和5年的QCA结果显示血管造影上所见病变进展减少，冠状动脉事件更少（NS）
B型超声			
SENDCAP[88]	164例无心血管疾病的2型糖尿病患者；安慰剂对照；3年	TC -7% TG -32% HDL +6% LDL -10% 纤维蛋白原 -18%	颈动脉或股动脉B超测量值评价病变进展无获益
非诺贝特			
FIELD[49]	9795例2型糖尿病患者；安慰剂对照；5年	TC -11% LDL -12% TG -29% HDL +2% apoB -7.5%	致死性冠心病和非致死性心梗降低11%（NS） 非致死性心梗降低24% 总的心血管事件显著降低11%
血管造影			
DAIS[50]	418例2型糖尿病患者；安慰剂对照；3年	TC -10% LDL -5% HDL +8% TG -28%	QCA显示非诺贝特组冠脉狭窄直径百分比的增长显著减少，最小管腔直径的降低显著减少。非诺贝特组冠心病事件较少（NS）

CABG，冠状动脉旁路移植术；CHD，冠心病；CV，心血管；CVD，心血管病；DM，糖尿病；HDL，高密度脂蛋白胆固醇；LDL，低密度脂蛋白胆固醇；MI，心肌梗死；MLD，最小管腔直径；NS，无显著性；PBO，安慰剂；QCA，定量冠脉造影；TC，总胆固醇；TG，甘油三酯。

患者进行一级预防，而对于HDL胆固醇明显降低以及有2型糖尿病或有胰岛素抵抗证据的患者进行二级预防。其中，有关苯扎贝特的研究进一步阐明了贝特类药物在代谢综合征和血脂异常患者中的应用地位。此外，在BIP研究中发现，经超过6年的随访中，与安慰剂组相比，HDL胆固醇水平低的冠心病患者使用苯扎贝特后其冠心病事件下降9%，没有达到统计学差异[64]。事后分析发现，在基线甘油三酯≥200mg/dl的亚组以及代谢综合征的亚组，冠心病事件有显著下降39%、一级终点（致死性和非致死性心梗以及猝死）显著下降23%（图26-2）[55]。而且，治疗后HDL胆固醇水平的变化显著影响心源性死亡率，故HDL胆固醇水平增加5mg/dl带来心源性死亡下降27%[65]。

对吉非贝奇、非诺贝特和苯扎贝特进行的定量血管造影研究发现，它们可以延缓动脉粥样硬化的进展，这一结果类似于安慰剂对照的他汀类药物研究[50,85-87]。最近有一项大型贝特类药物研究是FIELD研究[49]。这项研究入选了9795例患者，这些患者有2型糖尿病，同时总胆固醇水平大于250mg/dl、甘油三酯≥89mg/dl、总胆固醇与HDL胆固醇之比≥4，且没有使用非诺贝特（微粒化制剂，200mg）或安慰剂的禁忌证，共进行5年研究。而且基线时大部分患者（78%）没有心血管疾病的病史或证据。结果显示，冠心病死亡和非致死性心梗的一级终点下降了11%，没有达到统计学差异（P=0.16）。总的心血管疾病事件的二级终点下降11%，且有统计学差异，此外，非致死性心梗（-24%）和冠状动脉血运重建的发生率（-21%）也有统计学差异。此外，各自分析中发现，基线时没有心血管疾病的患者（N=7664）其一级终点降低了25%（P=0.014），二级终点降低了11%（P=0.004），有统计学差异（图26-3）。除此，在FIELD研究方案中，如果对患者健康有益，允许使用其他种类的降脂药，并在研究结束时，安慰剂组有32%使用了他汀类药物，而在非诺贝特组有16%使用了他汀类药物。两组使用他汀类药物比例的差异对一级终点产生了影响，因为对他汀类药物使用进行校准后发现，非诺贝特组的一级终点显著降低了19%。有趣的是，非诺贝特显著降低三级终点的发生率，而三级终点是指需要激光治疗的视网膜病变以及微量白蛋白尿的进展。这些对糖尿病患者微血管并发症的影响还需进一步的临床研究检验。

贝特类药物和其他调脂药物的联合应用

对于大部分心血管病高危的患者来说，他汀类药物是调脂治疗的基础。对于一些HDL胆固醇水平

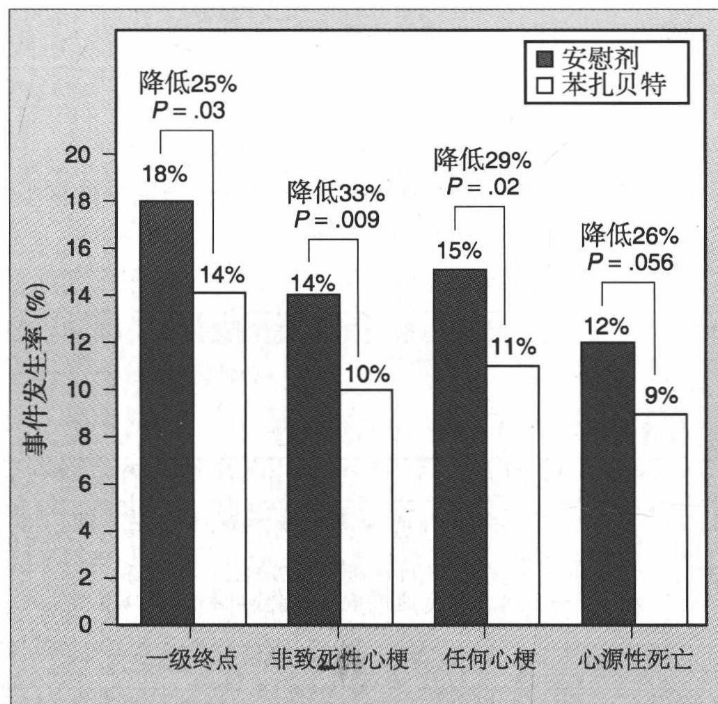


图26-2 苯扎贝特梗死预防研究（BIP）中代谢综合征患者事件率的降低。在BIP研究中，苯扎贝特组中有代谢综合征的患者，其一级终点的风险（致死性和非致死性心梗和猝死的复合终点）显著下降25%。(*From Ref. 55.*)

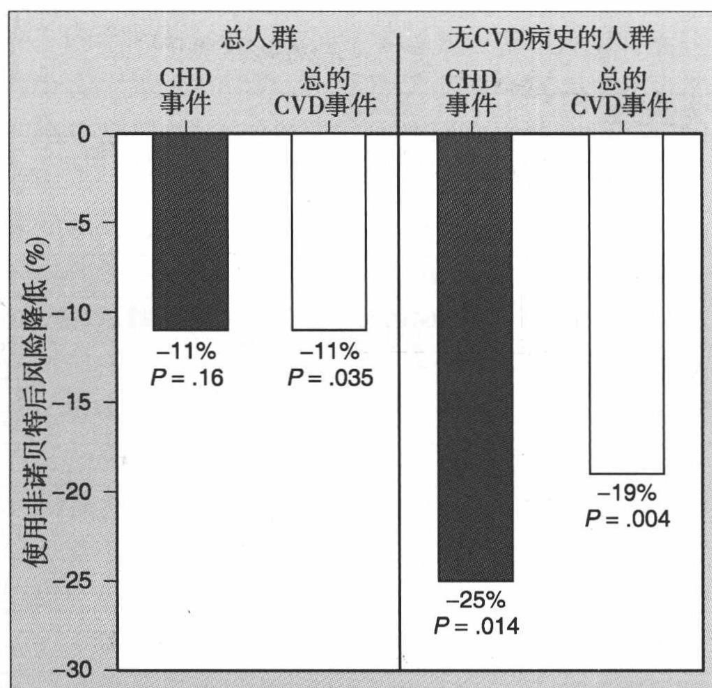


图26-3 糖尿病患者非诺贝特干预和事件降低研究（FIELD）中对冠心病（CHD）事件和总的心血管疾病（CVD）事件的影响。对于那些没有心血管疾病病史的患者（占研究人群的78%），使用非诺贝特治疗有明显的益处 (*From Ref. 49.*)



低和（或）甘油三酯水平高的患者，在使用他汀类药物使得LDL胆固醇水平达标后仍存在风险，此时加用贝特类药物会有帮助。对于一些经过选择的有严重高甘油三酯血症的患者，需要使用两种或更多的药物，如贝特类、烟酸和ω-3脂肪酸，以使甘油三酯降到500mg/dl以下。而且，对于一些由于肌肉相关不良反应而不能耐受他汀类药物的患者，使用贝特类加作用于肠道的药物，如胆酸结合树脂和（或）依折麦布，可能会从血脂控制中获益。这里讨论的有效性和安全性研究，其设计不是用来评估硬性心血管疾病的结果。如前所述，斯德哥尔摩缺血性心脏病研究（Stockholm Ischaemic Heart Disease Study）中，使用氯贝丁酯加烟酸是唯一一个以临床事件为结果的贝特类联合治疗研究。例如，FIELD研究对2型糖尿病患者使用非诺贝特加他汀与单用非诺贝特相比的影响做了分析。另外，控制心血管危险因素的研究（the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes，ACCORD）是在2型糖尿病患者中进行研究的，将在5800例患者中评价辛伐他汀加非诺贝特和单用辛伐他汀相比对心血管疾病事件的影响，结果在2009—2010年公布[66]。

非诺贝特和他汀类药物

1987年出现了第一种他汀类药物——洛伐他汀，同时引入了这样一个概念，即在混合性血脂异常的患者中，应用洛伐他汀以降低LDL胆固醇的同时联用吉非贝奇，以降低甘油三酯和升高HDL胆固醇[67,68]。但是这会明显增加发生肌病和横纹肌溶解的风险[69]，这在后来的西立伐他汀和吉非贝奇的联用中得到证实[70]。但是他汀类药物联合贝特类药物在混合性血脂异常的患者中的疗效已经得到了证实，临床医生已经对贝特类药物在药代动力学上与他汀类药物的相互作用有了更充分的认识，同时知道如何减少肌病的风险。

最近大多数他汀类—贝特类药物疗效性研究对非诺贝特或非诺贝特酸进行了评价，其中后者的活性成分是非诺贝特（表26-4）[71-77c]。总的来说，他汀类加用非诺贝特或非诺贝特酸可以使甘油三酯明显降低并升高HDL胆固醇，这比单用他汀类药物作用明显。Grundy等人进行的一项研究发现，辛伐他汀和非诺贝特联用可以使LDL颗粒的大小从明显偏小变为中到大，而辛伐他汀单药治疗组在颗粒大小上没有改变[77]。并在非诺贝酸联合瑞舒伐他汀10～20mg的研究中也发现了这一现象，对混合性血脂异常的患者使用联合治疗与使用瑞舒伐他汀10～20mg单药治疗相比，LDL颗粒的体积明显增加[77d]。除此，在一些研究中发现，使用非诺贝特可以降低尿酸水平，并使血清肌酐水平轻度升高。但是，所有的研究都没有报道单药治疗和联合治疗在肌肉不良反应方面有显著差异。

吉非贝奇联合他汀类药物发生肌炎的风险可能与其和所有他汀类药物（除了氟伐他汀）之间的药代动力学相互作用有关，这使得每种他汀类药物的血清浓度最大值（C_{max}）显著增加[78,79]。吉非贝奇影响他汀的葡萄糖苷酸化过程，这一过程是他汀清除的重要过程，而非诺贝特不影响这一过程。同样，对于非诺贝特联用他汀类药物的药代动力学研究发现，他汀的血清浓度最大值（C_{max}）没有变化[80]。他汀类药物引起肌炎的机制尚不清楚，但是活性他汀在血中的浓度比想象中要高，这是其中的一个重要因素。

非诺贝特和依折麦布

最近的研究发现，混合性血脂异常患者中联用非诺贝特和依折麦布对于血脂的控制效果比单用其中一种药要好。例如，在其中的一项研究中，非诺贝特160mg/d和依折麦布10mg/d可以使LDL胆固醇分别降低5%和13%[81]。当联用二者可以使LDL胆固醇降低20%，而甘油三酯和HDL胆固醇没有在非诺贝特单药治疗的基础上进一步变化。与单药治疗相比，联合用药的耐受性很好，没有明显的不良反应。此外，在一项安慰剂对照的研究中，混合性血脂异常患者中使用非诺贝特160mg/d（n=160）、依折麦布/辛伐他汀10/20mg/d（n=179）或联合治疗（n=180），LDL胆固醇的水平分别下降了16%、47%和46%，甘油三酯分别下降了41%、29%和50%，HDL胆固醇分别升高了18%、9%和19%[82]。而且三个治疗组间的安全性和耐受性没有显著差异，尤其是肌肉或肝不良反应方面。另外，在两个非诺贝特治疗组中，轻度肌酐升高的病例更多，但是没有因此而停药的病例。

贝特类药物和胆酸结合树脂

在一项研究中，先使用非诺贝特160mg/d共8周，然后随机加用考来维仑 3.75g/d或安慰剂6周[83]。结果显示，联合治疗组比非诺贝特单药治疗组的LDL胆固醇和apoB的降低幅度更大，但是两组间HDL胆固醇和甘油三酯没有明显变化。而且联合治疗组的不良反应没有显著差异。



表26-4 联合使用他汀和贝特类药物效果的研究

	N	血脂/脂蛋白变化的百分比		
		LDL胆固醇	TG	HDL胆固醇
Ellen RL[71]				
他汀类	39	−30	−9	+15
非诺贝特	41	0	−41	+14
他汀+非诺贝特	80	−28	−41	+22
Farnier M[72]				
非诺贝特200mg	32	−21	−29	+4
非诺贝特+氟伐他汀20mg	33	−32	−39	+14
非诺贝特+氟伐他汀40mg	31	−41	−40	+3
Athynos VG[73]				
阿托伐他汀20mg	40	−40	−30	+9
非诺贝特200mg	40	−15	−41	+16
阿托伐他汀+非诺贝特	40	−46	−50	+22
Derosa G[74]				
氟伐他汀80mg	23	−25	−17	+14
氟伐他汀80mg+非诺贝特200mg	25	−35	−32	+34
Durrington PN[75]				
非诺贝特201mg	49	+1	−34	+9
瑞舒伐他汀5mg+非诺贝特201mg	60	−34	−41	+11
瑞舒伐他汀10mg+非诺贝特201mg	53	−42	−47	+12
Grundy SM[77]				
辛伐他汀20mg	207	−26	−20	+10
辛伐他汀20mg+非诺贝特160mg	411	−31	−43	+19
Goldberg AC[77a]				
阿托伐他汀20mg	101	−37	−16	+6
阿托伐他汀20mg+非诺贝特酸135mg	95	−34	−46	+14
阿托伐他汀40mg	95	−40	−23	+5
阿托伐他汀40mg+非诺贝特酸135mg	96	−35	−42	+13
Mohiuddin SM[77b]				
辛伐他汀20mg	116	−22	−14	+7
辛伐他汀20mg+非诺贝特酸135mg	109	−24	−37	+18
辛伐他汀40mg	106	−32	−22	+8
辛伐他汀40mg+非诺贝特酸135mg	108	−25	−43	+19
Jones PH[77c]				
瑞舒伐他汀10mg	243	−38	−24	+8
瑞舒伐他汀10mg+非诺贝特酸135mg	231	−45	−26	+10
瑞舒伐他汀20mg	238	−45	−26	+10
瑞舒伐他汀20mg+非诺贝特酸135mg	230	−39	−43	+19

此外，在临床实践中有少数患者，尤其是老年人，使用他汀治疗有不良反应，大多数与肌痛有关，而肌酸激酶水平正常。这些患者中的大多数因为症状的原因停用他汀。胆酸结合树脂和依折麦布可以替代他汀用来降低LDL胆固醇，上面提到的这些关于联用肠道活性药物和贝特类药物的研究对于这类患者来说可能是一个重要的选择。另外，在一项对于男性冠心病且HDL胆固醇水平低的患者进行的定

量冠脉造影研究中，逐步加用吉非贝奇1200mg/d、烟酸3000mg/d和考来烯胺16g/d，与安慰剂相对照，两组分别有71例和72例患者，共30个月[84]。结果表明，与安慰剂组相比，联合治疗组使LDL胆固醇降低26%、甘油三酯降低50%、HDL胆固醇升高36%。而且三药治疗组均减少了动脉粥样硬化的进展，在降低复合心血管疾病终点方面没有显著性差异。

贝特类药物的安全性

如前所述，早期对氯贝丁酯进行的①②研究引起了人们对非心血管疾病死亡率增加的关注。其中部分与胆石症、胆囊切除术并发症和胰腺炎的增加有关；也有对于胃肠道恶性肿瘤增加的关注。新一代的贝特类药物在使用过程中没有发现与恶性肿瘤风险有关，但是胆石症和胰腺炎的发生率仍较高。最近有一篇对贝特类药物的安全性进行的综述提到了这些风险，还提到了其他的安全性问题，如血清肌酐和同型半胱氨酸升高、使用香豆素治疗者的INR的改变、单药治疗或与他汀联用时的肌病风险，还有血栓栓塞事件的风险[80]。该篇文章的作者向医生提出以下建议：①在开始贝特类药物治疗前查血清肌酐水平。如果基础肾功能减退，比如估计GFR小于60ml/（min・1.73m^2），使用最小剂量的非诺贝特或吉非贝奇。当GFR小于30 ml/（min・1.73m^2）时，不推荐使用非诺贝特。②无需监测肌酐水平，但是如果发现肌酐水平升高而无其他原因可循时，应考虑停用贝特类药物。③如果考虑在他汀基础上加用非诺贝特，应查基线肌酸激酶水平，并且应该监测有无肌痛或乏力的症状。建议除了氟伐他汀以外吉非贝奇不与任何他汀类药物联用。最好使用尽可能低剂量的他汀。④目前不推荐常规监测同型半胱氨酸。⑤对使用香豆素的患者在加用贝特类药物时应监测INR。⑥尽管贝特类药物可能增加胆石症的风险，但是不推荐在开始贝特类药物治疗前筛查有无胆结石。因此，对于已知有胆石症的患者使用贝特类药物应权衡其获益和风险。

小结

贝特类药物在临床上用于降低血清甘油三酯和增加HDL胆固醇。贝特类药物也能降低餐后血脂、增加LDL颗粒的体积。新一代的贝特类药物，如非诺贝特和苯扎贝特，可以轻度降低高胆固醇血症患者的LDL胆固醇水平，同时在胰岛素抵抗的患者中可能能增加胰岛素的敏感性。此外，贝特类药物的调脂作用是通过PPAR-α的活化介导的，这一作用也具有抗炎和抗动脉粥样硬化的效果。已有初步的数据表明，贝特类药物可以延缓糖尿病患者微量白蛋白尿的进展，可以延缓糖尿病视网膜病变的进展；但是这一结论仍需更长期的、设计严谨的研究来证实。另外，随机临床研究显示，在降低冠状动脉粥样硬化进展的定量数据方面以及在降低患有高甘油三酯血症和（或）低HDL胆固醇血症的患者心血管事件方面，尤其是那些有代谢综合征的患者，贝特类药物单药治疗是最有效的。但是在类似的高危人群中，临床结果中相对风险的降低不如他汀单药治疗那么明显。对贝特类单药治疗的临床适应证的建议列于表26-5，这来源于临床研究的证据和临床实践经验。但是对使用他汀治疗的高危患者，实际上仍有心血管疾病的风险，这可能部分是由于富含甘油三酯脂蛋白水平持续升高和低HDL胆固醇水平，当联用贝特类和他汀类药物时比单用他汀或贝特类能更有效地改善所有脂蛋白的水平，而且也是相对安全的。不过，这种联合治疗与单用他汀治疗相比是否能带来风险的进一步降低还需进一步研究来证实。

表26-5	贝特类药物的临床适应证
1.	甘油三酯>500mg/dl
2.	无冠心病而非HDL胆固醇>200mg/dl的男性的一级预防，尤其是LDL/HDL>5且甘油三酯>200mg/dl，和（或）他汀不能耐受者
3.	无心血管病对他汀不能耐受的2型糖尿病患者
4.	有冠心病且HDL胆固醇水平低、LDL胆固醇接近达标的男性，尤其是他汀不能耐受者
5.	甘油三酯>200mg/dl且非HDL胆固醇未达标的高危患者可以联用非诺贝特和他汀
6.	持续严重高甘油三酯血症的患者可以联用烟酸和（或）ω-3脂肪酸

（李　琪　译）

参考文献

1. Report of the Committee of Principal Investigators: WHO Cooperative Trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: Mortality follow-up. *Lancet* 1980;ii:379–385.
2. Committee of Principal Investigators: A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart Journal* 1978;40:1069–1118.
3. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360–381.



4. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease: Five year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *Br Med J* 1971;4:767–775.
5. Research Committee of the Scottish Society of Physicians: Ischaemic heart disease: A secondary prevention trial using clofibrate. *Br Med J* 1971;4:775–784.
6. Berger J, Moller DE: The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409–435.
7. Libby P, Plutzky J: Inflammation in diabetes mellitus: Role of peroxisome proliferator-activated receptor–α and peroxisome proliferator-activated receptor–γ agonists. *Am J Cardiol* 2007;99: 27B–40B.
8. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, et al.: Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088–2093.
9. Watts GF, Dimmitt SB: Fibrates, dyslipoproteinemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:561–574.
10. Staels B, Auwerx J: Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. *Atherosclerosis* 1998;137(Suppl.):S19–S23.
11. Chinetti G, Lestavel S, Bocker V, et al.: PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophages from cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med* 2001;7:53–58.
12. Marx N, Sukhova GK, Collins T, et al.: PPAR alpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 1999;99:3125–3131.
13. Marx N, Mackman N, Schonbeck U, et al.: PPAR alpha agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. *Circulation* 2001;103:213–219.
14. Shu H, Wong B, Zhou G, et al.: Activation of PPAR alpha or gamma reduces secretion of matrix metalloproteinase 9 but not interleukin 8 from human monocytic THP-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267:345–349.
15. Delerive P, Fruchart JC, Staels B: Peroxisome proliferation-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 2001;169:453–459.
16. Wysocki J, Belowski D, Kalina M, et al.: Effects of micronized fenofibrate on insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:212–217.
17. Koh KK, Han SH, Quon MF, et al.: Beneficial effects of fenofibrate to improve endothelial dysfunction and raise adiponectin levels in patients with primary hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 2005;28:1419–1424.
18. Zimetbaum P, Frishman WH, Kahn S: Effects of gemfibrozil and other fibric acid derivatives on blood lipids and lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1991;31:25–37.
19. Cavallero E, Piolot A, Jacotot B: Postprandial lipoprotein clearance in type 2 diabetes: Fenofibrate effects. *Diabetes Metab* 1995;21:118–120.
20. Mellies M, Stein E, Khoury P, et al.: Effects of fenofibrate on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in 33 subjects with primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1987;63:57–64.
21. Cattin L, Da Col PG, Feruglio FS, et al.: Efficacy of ciprofibrate in primary type II and IV hyperlipidemia: The Italian multicenter study. *Clin Ther* 1990;12:482–488.
22. Bradford R, Goldberg A, Schonfeld G, et al.: Double-blind comparison of bezafibrate versus placebo in male volunteers with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1992;92:31–40.
23. Knipscheer H, Valois J, Ende B, et al.: Ciprofibrate versus gemfibrozil in the treatment of primary hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl.):S75–S81.
24. Gotto AM Jr, Breen WJ, Corder CN, et al.: Once-daily, extended-release gemfibrozil in patients with dyslipidemia. The Lopid SR Work Group I. *Am J Cardiol* 1993;71:1057–1063.
25. Aguilar-Salinas CA, Fanganel-Salmon G, Meza E, et al.: Ciprofibrate vs. gemfibrozil in the treatment of mixed hyperlipidemias: An open-label, multicenter study. *Metabolism* 2001;50:729–733.
26. Rizos E, Bairaktari E, Ganotakis E, et al.: Effect of ciprofibrate on lipoproteins, fibrinogen, renal function, and hepatic enzymes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002;7:219–226.
27. Larsen M, Illingworth D, O'Malley J: Comparative effects of gemfibrozil and clofibrate in type III hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1994;106:235–240.
28. Miller M, Bachorik PS, McCrindle BW, et al.: Effect of gemfibrozil in men with primary isolated low high-density lipoprotein cholesterol: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med* 1993;94:7–12.
29. Ebcioglu Z, Morgan J, Carey C, Capuzzi D: Paradoxical lowering of high-density lipoprotein cholesterol level in 2 patients receiving fenofibrate and a thiazolidinedione [letter]. *Ann Intern Med* 2003;139:E-797–E-798.
30. Senba H, Kawano M, Kawakami M: Severe decrease in serum HDL cholesterol during combination therapy of bezafibrate and pioglitazone. *J Artheroscler Thromb* 2006;13:263–264.
31. Goldberg RB, Mendez AF: Severe, acquired (secondary) high-density lipoprotein deficiency. *J Clin Lipidol* 2007;1:41–56.
32. Lahdenpera S, Tilly-Kiesi M, Vuorinen-Markkola H, et al.: Effects of gemfibrozil on low-density lipoprotein particle size, density distribution, and composition in patients with Type II diabetes. *Diabetes Care* 1993;16:584–592.
33. Jones PH, Pownall HJ, Patsch W, et al.: Effect of gemfibrozil on levels of lipoprotein[a] in Type II hyperlipoproteinemic subjects. *J Lipid Res* 1996;37:1298–1308.
34. Despres JP, Lemieux I, Pascot A, et al.: Gemfibrozil reduces plasma C-reactive protein levels in abdominally obese men with the atherogenic dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:702–703.
35. Muhlestein J, May H, Jensen J, et al.: The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia. The DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:396–401.
36. Jeong Kim C: Effects of fenofibrate on C-reactive protein levels in hypertriglyceridemic patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;74:758–763.
37. Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, et al.: Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: Reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:275–280.
38. Koh KK, Quon MJ, Hon SH, et al.: Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 1649–1653.
39. Onat A, Uyarel H, Hergenc G, et al.: Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006;19:1055–1062.
40. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al.: Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. *Stroke* 2006;37:1503–1507.
41. Coutinho TDA A, Turner ST, Peyser PA, et al.: Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2007;20:83–89.
42. Elisaf M, Tsimichodimos V, Bairaktari E, et al.: Effect of micronized fenofibrate and losartan combination on uric acid metabolism in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:60–63.
43. Bastow MD, Durrington PN, Ishola M: Hyper TG and hyperuricemia: effects of 2 fibric acid derivatives (bezafibrate and fenofibrate) in a double-blind placebo-controlled trial. *Metabolism* 1988;37:217–220.
44. Bazzaro LA, Reynolds K, Holder KN, He J: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720–2726.
45. Milionis HJ, Papakostas J, Kakafika A, et al.: Comparative effects of atorvastatin, simvastatin, and fenofibrate on serum homocysteine levels in patients with primary hyperlipidaemia. *J Clin Pharmacol* 2003;43:825–830.
46. Bissonnette R, Treacy E, Rozen R, et al.: Fenofibrate raises plasma homocysteine levels in the fasted and fed states. *Atherosclerosis* 2001;155:455–462.
47. Dierkes J, Westphal S, Luley C: Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate [letter]. *Lancet* 1999;354:219–220.
48. Westphal S, Dierkes J, Luley C: Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine [letter]. *Lancet* 2001;358:39–40.
49. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
50. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized trial. *Lancet* 2001;357:905–910.
51. Genest J, Frohlich J, Steiner G: Effect of fenofibrate-mediated increase in plasma homocysteine on the progression of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:848–853.



52. Hottelart C, El Esper N, Rose F, et al.: Fenofibrate increased creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002;92:536–541.
53. Tonelli M, Collins D, Robins S, et al.: Effect of gemfibrozil or change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44:832–839.
54. Ansquen J-C, Foucher C, Rattier S, et al.: Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in Type 2 diabetes: Results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005;45:485-493.
54a. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:(Suppl: B):51–237.
54b. Harper CR, Jacobsen TA: Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375-2384.
55. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al.: Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1154–1160.
56. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, et al.: Peroxisome proliferator-activated receptor ligand bezafibrate for prevention of type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:2197–2202.
57. Tenenbaum A, Fisman EZ, Boyko V, et al.: Attenuation of prevention of insulin resistance in patients with coronary artery disease by bezafibrate. *Arch Intern Med* 2006;166:737–741.
58. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
59. Carlson LA, Rosenhaner G: Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988;223:405–418.
60. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al.: Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.
61. Manninen V, Tendanen L, Koskinen P, et al.: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992;85:37–45.
62. Tenkanen L, Manttari M, Kovanen PT, et al.: Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia. An 18 year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006;166:743–748.
63. Rubins HB, Robins SF, Collins D, et al.: Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597–2604.
64. The BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000;102:21–27.
65. Goldenberg I, Goldbourx U, Boyko V, et al.: Relation between on-treatment increments in serum high-density lipoprotein cholesterol levels and cardiac mortality in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Trial). *Am J Cardiol* 2006;97:466–471.
66. ACCORD: Available at http://www.accordtrial.org. Accessed April 2, 2007.
67. Glueck CJ, Oakes N, Speirs J, et al.: Gemfibrozil-lovastatin therapy for primary hyperlipoproteinemias. *Am J Cardiol* 1992;70:1–9.
68. Garg A, Grundy SM: Gemfibrozil alone and in combination with lovastatin for treatment of hypertriglyceridemia in NIDDM. *Diabetes* 1998;38:364–372.
69. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP: Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990;264:71–75.
70. Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L: Rhabdomyolysis with MHG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:417–426.
71. Ellen RL, McPherson R: Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998;81(Suppl.):60B–65B.
72. Farnier M, Dejager S: Effect of combined fluvastatin-fenofibrate therapy compared with fenofibrate monotherapy in severe primary hypercholesterolemia. French Fluvastatin Study Group. *Am J Cardiol* 2000;85:53–57.
73. Athyros VG, Papgeorgiou AA, Athyrou VV, et al.: Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002;25:1198–1202.
74. Derosa G, Cicero AE, Bertone G, et al.: Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: A 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2004;26:1599–1607.
75. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, et al.: Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64:137–151.
76. Vega GL, Ma PT, Cater NP, et al.: Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:956–960.
77. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al.: Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–468.
77a. Goldberg AC, Bays HE, Ballantyne CM, et al.: Efficacy and safety of a novel fibrate, ABT-335, in combination with atorvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a 12 week Phase 3 study [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (Suppl):A327.
77b. Mohiuddin SM, Pepine CJ, Kelly MT, et al.: Efficacy and safety of a novel fibrate, ABT-335, in combination with simvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a Phase 3 study [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(Suppl):A327.
77c. Jones PH, Davidson MH, Kashyap ML, et al.: Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a Phase 3 study. *J Clin Lipidol* 2008:2:218–219.
77d. Jones PH, Dayspring T, Kelly MT, et al.: Effects of ABT-335 in combination with rosuvastatin on low-density lipoprotein particle size in patients in mixed dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2008;2:219–220.
78. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, et al.: Effects of fibrates on metabolism of statins in hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1280–1287.
79. Preuksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al.: Mechanistic studies on metabolism interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:1042–1051.
80. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA: Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(Suppl.):3C–18C.
81. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al.: Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005;26:897–905.
82. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, et al.: Efficacy and safety of the co-administration ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed dyslipidemia. *Am Heart J* 2007;153:335.e1–335.e8.
83. McKenney J, Jones M, Abby S: Safety and efficacy of colesevelam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipidemia. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1403–1412.
84. Whitney EJ, Krauski RA, Personius BE, et al.: A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: Effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005;142:95–104.
85. Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, et al.: Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1997;96:2137–2143.
86. Meade T, Zhuric R, Cook C, et al.: Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: Randomized controlled trial. *BMJ* 2005;325:1–5.
87. Ericsson C-G, Hamster A, Nilsson J, et al.: Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996;347:849–853.
88. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al.: Cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: The St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 1998;21:641–648.

第 27 章

ω-3脂肪酸

William S. Harris 和 Terry A. Jacobson

引言

20世纪70年代，Bang和Dyerberg在格陵兰岛因扭特人中进行了有关深海鱼油与心脏血管疾病的开创性研究[1,2]。这些丹麦研究者发现，尽管膳食中富含饱和脂肪酸和胆固醇，但因扭特人的血清脂质水平——特别是甘油三酯（triglyceride，TG）明显低于丹麦人[3]。因此，推测深海鱼油中富含的ω- 3 脂肪酸（fatty acids，FAs）可能与脂质水平的变化有关[4]。

但是丹麦人并不是第一个发现鱼油（深海鱼）的降脂效应的。Ahrens等于1959年报道当患者以富含亚油酸（饮食中ω-6脂肪酸的主要来源）的玉米油为主要饮食时，其TG水平为486mg/dl，而当饮食中40%的热量为鲱鱼油时，可使TG降低50%[5]。1981年又证实，健康人食用提纯的十二碳五烯酸（eicosapentaenoic acid，EPA）和二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA）也可以降低TG浓度[6]，证实了这种特殊类型的多不饱和脂肪酸（polyunsaturated FAs，PUFAs）有降低TG的益处。

定义

饮食中有两类多不饱和脂肪酸家族（PUFA）：ω-3脂肪酸和ω-6脂肪酸。其命名源自不同家族的化学结构，与终端甲基基团的连接部位在第3位或第6位。图27-1对此有描述。人的饮食中含有两个亚类的ω-3脂肪酸，分别是植物来源的和海鱼来源的。植物来源的ω-3脂肪酸有一种，即α-亚麻酸（ALA，C18:3n-3），而海鱼油中含有EPA（C20:5n-3），鲱油酸又称二十二碳五烯酸（DPA，C22:5n-3）和DHA（C22:6n-3）。（这种FA命名系统由Mohrhauer和Holman[7]在1963年提出，碳原子数目后为双键数目和家系名）。表27-1列出了鱼油来源的ω-3脂肪酸食物。

对脂质类型的影响

甘油三酯

如上所述，ω-3脂肪酸好像具有独特的降低TG的效应，而ω-6脂肪酸没有。早期的研究使用了目前看来非常大剂量的ω-3脂肪酸来验证这种效应。例如，对照饮食研究在健康志愿者[8]和高脂血症患者[9]应用了20～25gEPA和DHA（鱼油中最富含的ω-3脂肪酸）。结果显示，健康志愿者TG降低33%（76～50mg/dl），而在平均TG为344mg/d混合性高脂血症患者，TG降低65%。该剂量ω-3脂肪酸在严重的高甘油三酯血症（hypertriglyceridemia，HTG）患者可降低TG 71%（对照饮食组841mg/dl）[9]。这种剂量是通过每日2次摄取鳜鱼和饮用约100ml鳜鱼油实现的。这在现实生活中显然是不实际的，因此以后观察了一些小剂量的



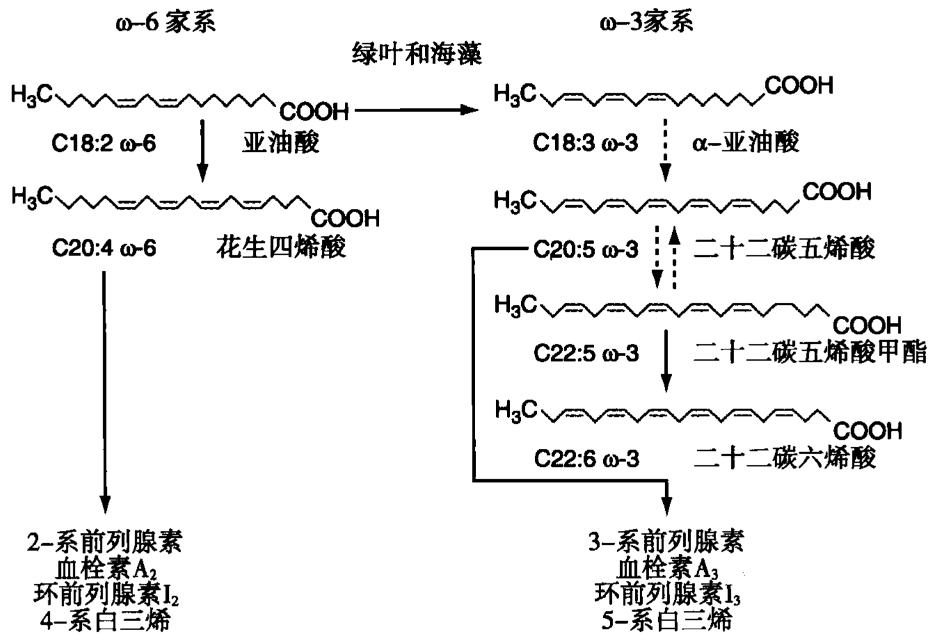


图27-1 多不饱和脂肪酸中ω-6脂肪酸和ω-3脂肪酸家族。ω-3脂肪酸中，亚麻酸在植物油中存在，而EPA和DHA存在于鱼油中。前者很少转化为后二者。花生四烯酸和EPA是环氧化物酶和脂质过氧化物酶的底物，每一种有不同生理效应的生成不同家族的化合物。

效应。对72个安慰剂对照的试验进行的多因素分析显示，3～4g EPA和DHA可使TG降低25%～35%，而在高TG患者降低幅度更大（图27-2）[10]。例如，使用3.4g的ω-3脂肪酸乙酯治疗严重高TG血症的患者（TG>500 mg/dl），TG水平可降低45%（图27-3）[11]。在该研究中，TG变化的时程随访基本在一个月内完成。

胆固醇

早期的大剂量研究也观察到胆固醇降低的效应（与饱和脂肪酸饮食相关），与其他植物油相似[8,9]。这种效应后来被证实很大程度与停止饱和脂肪酸饮食相关，而不是加用ω-3脂肪酸本身引起。当鱼油作为稳定饮食的一个附加品时，并不特异地影响胆固

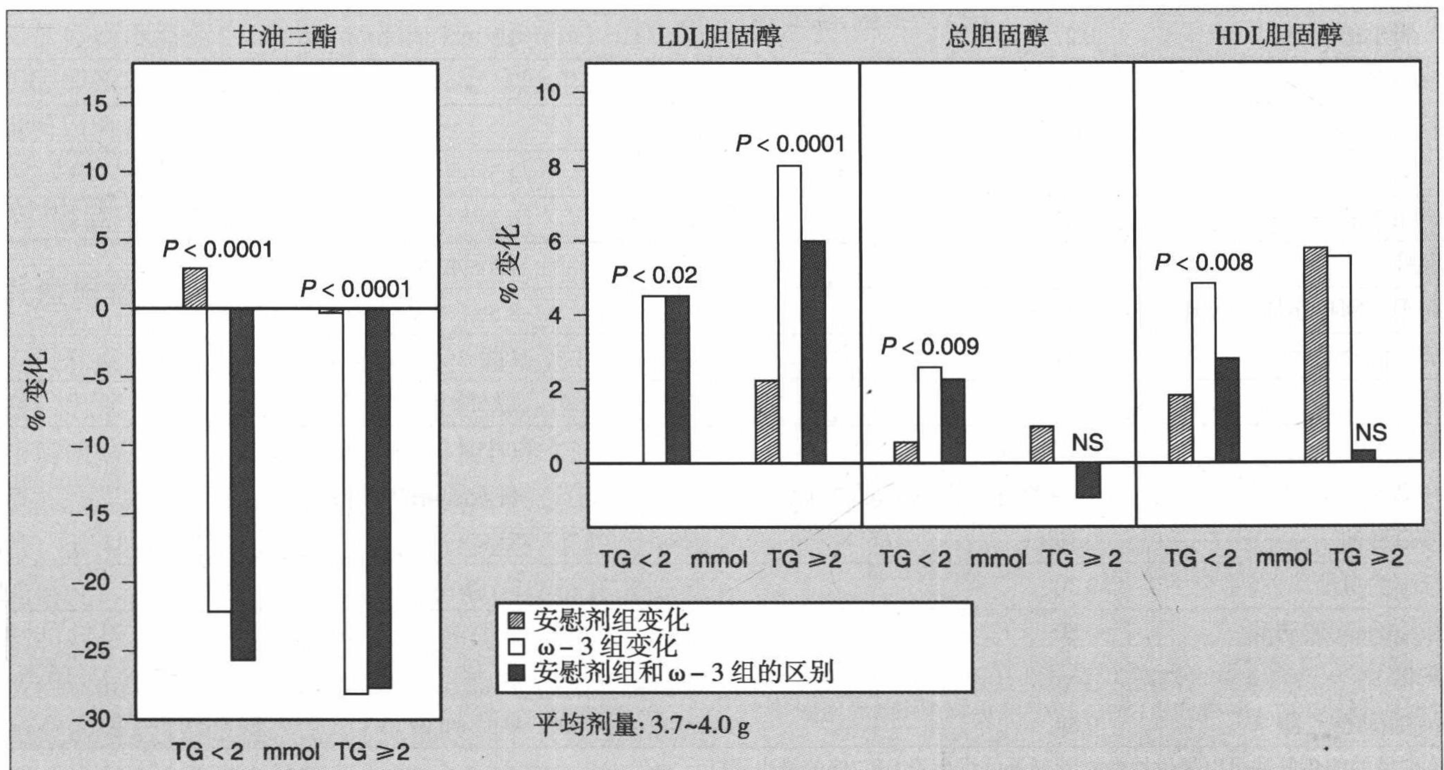


图27-2 72个安慰剂对照的研究的多因素分析验证ω-3脂肪酸补充制剂对血清脂质和脂蛋白的影响。mg/dl转化为mmol/L，乘0.1129。LDL 低密度脂蛋白， HDL 高密度脂蛋白， TG，甘油三酯。（*Adapted from Ref. 10.*）



表27-1 食品、辅助的或药用的长链ω-3脂肪酸来源

鱼	每3盎司食物（可供食用的部分）所提供的EPA和DHA（g）	提供1g的EPA和DHA每日需要的量（盎司）
金枪鱼		
淡的罐装的	0.26	12
白色的罐装的	0.73	4
新鲜的	0.24～1.28	2.5～12
沙丁鱼（罐装的）	0.98～1.70	2～3
鲑鱼（大马哈鱼）		
红或粉红的大马哈鱼	1.05	3
切努克人	1.48	2
大西洋，饲养的	1.09～1.83	1.5～2.5
大西洋，野生的	0.9～1.56	2～3.5
鲭鱼	0.34～1.57	2～8.5
鲱鱼		
太平洋	1.81	1.5
大西洋	1.71	2
鳟鱼，彩虹鱼		
饲养的	0.98	3
野生的	0.84	3.5
鳕鱼		
大西洋	0.13	23
太平洋	0.24	12.5
鲶鱼		
饲养的	0.15	20
野生的	0.2	15
比目鱼	0.42	7
牡蛎		
太平洋	1.17	2.5
东部的	0.47	6.5
龙虾	0.07～0.41	7.5～42.5
螃蟹，阿拉斯加大螃蟹	0.35	8.5
虾，混合品种	0.27	11
蚌	0.24	12.5
扇贝	0.17	17.5
补品	**每克油所含的ω-3脂肪酸（g）**	**每天所需的油（g）**
鲱鱼肝油*	0.19	5
标准的鱼油	0.30	3
浓缩的ω-3脂肪酸	0.50	2
药物		
ω-3脂肪酸乙酯	0.84	1

*该剂量的鲱鱼肝油可以提供饮食推荐剂量的维生素A和2倍的维生素D。

鱼的摄取量仅为估计量，因为EPA和DHA可因不同的季节、食物和保存于制备方法而发生显著的变化。(Data from references 90, 91, and 94.) FA，脂肪酸。

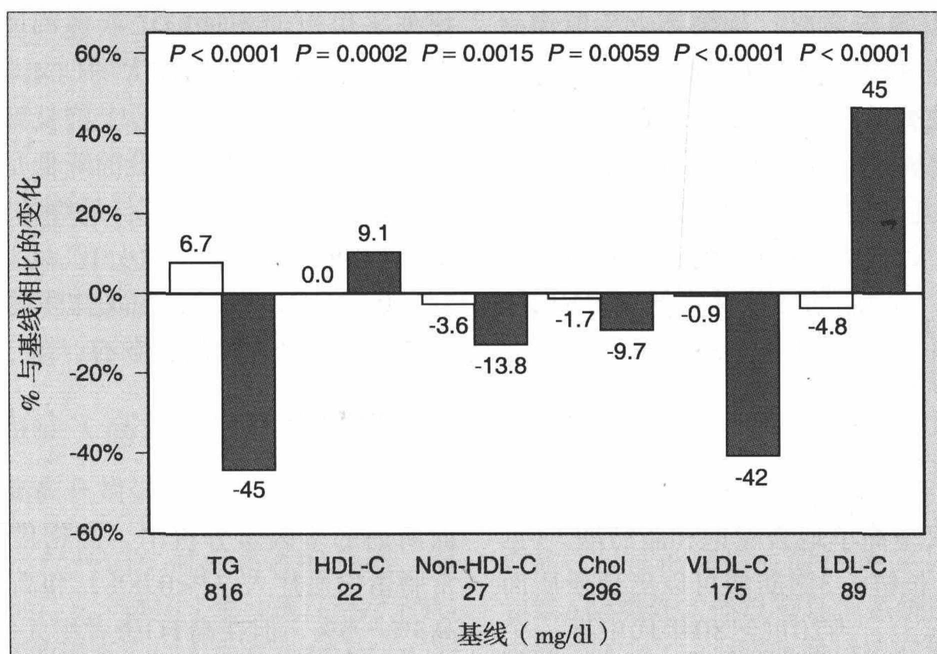


图27-3 ω-3脂肪酸乙酯（每日4个1g的胶囊，*n*=41）和安慰剂（玉米油，*n*=41）对严重高TG血症患者血清脂蛋白和载脂蛋白浓度的影响。来自两个研究的资料仅在治疗的时程上有差异：6周（参考文献90）和16周（参考文献11）。*P*值是比较安慰剂组和ω-3脂肪酸组。Chol，胆固醇；LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯；VLDL-C，极低密度脂蛋白胆固醇。

醇水平[10]。只有一个例外是，因为过多的乳糜微粒（Fredrickson Ⅰ或Ⅴ型高脂蛋白血症）或极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein，VLDL）而使胆固醇升高时。在这种情况，通过降低这两种富含TG也携带胆固醇的脂蛋白颗粒的浓度，ω-3脂肪酸可以降低胆固醇水平（图27-3），ω-3脂肪酸不特异地降低低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）胆固醇浓度，并且如后面描述的，它实际上在一些患者可以升高LDL胆固醇水平。

对脂蛋白分类的影响

乳糜微粒

乳糜微粒是血液中体积最大、最富含TG的脂蛋白。乳糜微粒通常仅出现在餐后状态，因为它们把小肠吸收的饮食中的脂肪转运到其他组织（见第一章）。ω-3脂肪酸可显著地降低禁食状态下的TG浓度，其对餐后TG代谢的影响也已经进行了较为细致的研究。正如预期，应用ω-3脂肪酸治疗可显著降低脂肪餐后血清TG的升高[12,13]。该效应并不是ω-3脂肪酸代谢的结果，因为富含鱼油的试验餐产生了和对照相似的餐后TG曲线[12,14]。只有在数周饮食ω-3脂肪酸后，这种对餐后TG的降低效应才会出现，并且餐后TG的升高钝化了，这与试验餐的脂肪种类无关（图27-4）。有证据显示，降低餐后脂蛋白血症所需要的ω-3脂肪酸的剂量至少要1g/d[15,16]。但餐后脂蛋白血症降低到何种程度对心脏血管危险的降低有益目前不明，这可能是ω-3脂肪酸减轻冠心病（coronary heart disease，CHD）发展的机制之一。

极低密度脂蛋白

极低密度脂蛋白（VLDL）转运空腹状态下90%的血清TG。VLDL中的 TG在肝由脂肪酸合成而来，

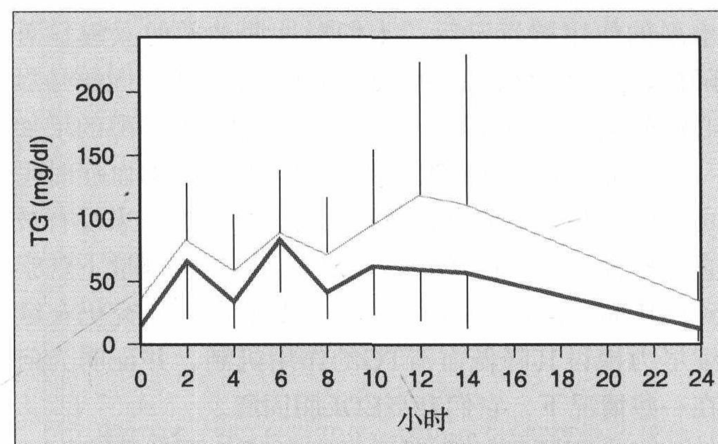


图27-4 ω-3脂肪酸（4.5g/d）（黑线）和安慰剂（灰线）在8个健康者应用4周对24小时血清TG的影响。3次标准的固体食物（不含ω-3脂肪酸）提供总的热量在8点（20%）、中午（30%）、下午5点（40%）和晚上10点（10%）给予。长期ω-3脂肪酸治疗组曲线下面积降低31%（*P*<0.01）。（*From Ref. 93, with permission.*）TG，甘油三酯。



而脂肪酸一部分在肝重新合成，从循环中萃取作为非酯化的脂肪酸，另一部分来自被肝细胞受体清除的载脂蛋白残粒。如乳糜微粒中的TG、VLDL 中的TG被循环中的脂蛋白脂酶（lipoprotein lipase，LPL）清除，而LPL是一种在毛细血管内皮细胞上发现的蛋白水解酶。如前所述，每日3～4g剂量的EPA和DHA，依基线TG水平不同，ω-3脂肪酸能够降低血清VLDL胆固醇和TG水平30%～50%（图 27-3）。

低密度脂蛋白

富含ω-6脂肪酸亚油酸的饮食可以有效降低LDL胆固醇水平，而不仅是简单地去除饱和脂肪酸（见第十九章）。然而，长链ω-3脂肪酸可以出现矛盾而有反向的效应。实际上，当20世纪80年代中期一个浓缩的ω-3脂肪酸产品面世后，补充试验（而非全食物替换试验）揭示了当对高TG血症患者每日给予6g的ω-3脂肪酸时，不仅不能降低胆固醇，反而实际上升高LDL胆固醇和载脂蛋白B100[17]。在另一项研究中，单纯高TG血症患者的TG由407 mg/dl降低到252 mg/dl（38%），且在混合型高脂血症患者TG由261 mg/dl降低到177 mg/dl（32%），而单纯高TG症患者LDL胆固醇由129 mg/dl升高到152 mg/dl（18%），混合型高脂血症组LDL胆固醇由162 mg/dl升高到 181 mg/dl（12%）（两组的变化 $P<0.05$）。而且在严重高TG血症患者（TG>500 mg/dl；图27-3）升高的比例更高，部分因为这些患者基线LDL胆固醇水平异常的低（平均89 mg/dl[11]），因此LDL的绝对值适度的增加（该试验，40 mg/dl）导致LDL胆固醇增加45%。

20世纪80年代晚期，鱼油能够增加LDL胆固醇水平的作用被肯定后，人们对这些油类的兴趣显著降低，因为那时的一种合理的推测是LDL胆固醇是冠心病的独立危险因素。不过，这种LDL胆固醇的增加（在吉非贝奇[18]和非诺贝特[19]治疗严重高TG血症时也可见到）并不增加冠心病的危险，尽管这从来没有被直接验证过（后面还会讨论到）。尽管该剂量下观察到LDL胆固醇的升高，有关ω-3脂肪酸的研究仍在继续尽力探讨其降低血清TG的作用机制，并证明为何在一些情况下，它们升高LDL胆固醇。

LDL胆固醇的升高可能来自LDL颗粒数或LDL颗粒体积的增加（也就是每一个颗粒转运更多的胆固醇）。其中，较大的LDL颗粒被认为比致密小LDL颗粒在高TG血症时较少导致动脉粥样硬化（见第九章）[20]。在一些高TG血症的患者中，ω-3脂肪酸治疗似乎可以使两种LDL亚类都增加[21]，在另一些患者中ω-3脂肪酸仅增加大的LDL颗粒[22]，而在其他一些情况下ω-3脂肪酸实际上降低致密小LDL比例（表27-2）[23]。不过，TG浓度的降低是否导致LDL颗粒体积转换的主要决定因素与最终的TG浓度相关联，而不是TG绝对值降低的百分比。因此，当TG浓度降低到150 mg/dl以下时，LDL体积的分布主要以小而密的颗粒转换为大而轻的颗粒。

高密度脂蛋白

ω-3脂肪酸通常可轻微升高高密度脂蛋白。在上面所述的多因素分析中，高密度脂蛋白胆固醇在正常脂蛋白血症人（$P<0.008$）和高TG血症患者中可升高3%～5%，但在高TG患者组无统计学意义[10]。在那些TG很高的患者（>500 mg/dl），每日4g ω-3脂肪酸乙酯可升高高密度脂蛋白胆固醇9%[11]。并且药代动力学研究揭示了这种效应的机制，另外，对代谢综合征患者用4 g/d ω-3脂肪酸乙酯治疗显示载脂蛋白A-I（apolipoprotein A-I，apoA-I）的合成与清除变得缓慢了[24]。这些效应本质上彼此之间相互抵消，导致该研究中HDL胆固醇没有净变化。不过，HDL_2胆固醇增加了。

ω-3脂肪酸对脂质异常患者的效应

原发性高甘油三酯血症

ω-3脂肪酸实际上已经应用于所有的主要高甘油三酯血症。这些包括家族性高甘油三酯血症（高脂蛋白血症Ⅳ型）[17,25,26]、家族性高乳糜微粒血症（高脂蛋白血症Ⅴ型）[27–29]、家族性高β脂蛋白血症（高脂蛋白血症Ⅲ型）[25,30,31]和混合性脂蛋白异常血症（高脂蛋白血症Ⅱb型）[17,22,32]。血清TG在致动脉粥样硬化的异常脂蛋白血症中也降低[33,34]。这种脂蛋白显型（升高的TG，低HDL，不属于Fredrickson分型中的一型）

表27-2 ω-3脂肪酸对LDL体积的影响与达到的TG水平相关

TG的变化（mg/dl）	LDL的变化（mg/dl）	LDL体积的变化	参考文献
558 ～ 363	102 ～125	无变化	[21]
232 ～ 183	162 ～203	大、中LDL↑	[22]
221 ～ 144	173 ～ 185	小的 LDL↓	[23]

LDL，低密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯。



是代谢综合征定义的一部分[35]。有证据（来自一个患者）显示，ω-3脂肪酸治疗即使在脂蛋白脂酶缺乏的患者（高脂蛋白血症I型）也能够降低TG水平[36]，尽管这还明显需要进一步的研究。此外，ω-3脂肪酸对孤立的高胆固醇血症患者（高脂蛋白血症Ⅱa型）的血症谱只有很小的影响[37]。总之，对于原发性高甘油三酯血症患者，依TG基线的水平不同，每日3～4g EPA和DHA将降低血清TG达25%～50%。

混合型高脂蛋白血症（高低密度脂蛋白和甘油三酯）

他汀类药物是治疗高LDL血症患者的基础，而ω-3脂肪酸也可以和他汀安全联用于那些他汀治疗下TG或非HDL胆固醇仍高的患者。许多他汀治疗下LDL-C达标的患者，仍然有较大的残留冠心病危险，因为有未被控制的TG、升高的非HDL胆固醇或低HDL胆固醇。在同时他汀治疗下，对TG为200～499 mg/dl的患者，ω-3脂肪酸能够降低TG 25%～30%和非HDL胆固醇降低7%～9%（图 27-5）[38]。在这种情况下，HDL-C净增加4.6%，LDL-C增加3.5%。

继发性高TG血症

透析诱发的高TG血症患者对ω-3脂肪酸的反应良好[39]，但少有对这些患者超过一个月的随机对照临床试验。与此相似，鱼油治疗肾病综合征患者好像有效[40]，但少有安慰剂对照试验。而2型糖尿病患者对鱼油的治疗始终有效，TG降低而对血糖没有影响[41]。对于1型糖尿病患者缺乏经验（因为高甘油三酯在这一型中不常见），但他们似乎与2型糖尿病的表现类似[42]。ω-3脂肪酸对其他继发性高TG血症或在其他疾病或病理生理状态（如妊娠时）的影响缺乏充分的研究。

药物诱发的高甘油三酯血症

高甘油三酯血症（或更典型的是，此前存在的高甘油三酯血症加重）可能是不同药物的副作用。它们包括雌激素、皮质类固醇、β受体阻断剂，噻嗪类利尿剂、维A酸类、抗逆转录药物、胆汁酸结合树脂和一些免疫抑制剂。另外，酒精不管作为一种药物或食品，也能够升高血清TG水平。除外抗逆转录药物和维A酸类外，还没有任何系统的有良好控制的研究验证。不过，ω-3脂肪酸可以减轻这些药物中任何一个引起的TG升高的效应。此外，每日1.8～2.9g ω-3脂肪酸可以降低与抗逆转录药物相关的高TG血症患者的TG 25%～30%[43]，而每日3g的EPA和DHA应用于维A酸类（如isotretoinin 和 etrentinate）诱发的高TG血症患者也产生类似的疗效[44]。

ω-3脂肪酸改变脂质效应的潜在机制

肝脂肪生成降低

在应用ω-3脂肪酸的高甘油三酯患者进行的载脂蛋白动力学研究中，一致性揭示肝VLDL甘油三酯生成和分泌减低[45]。其中，在鱼油喂食的大鼠中，多

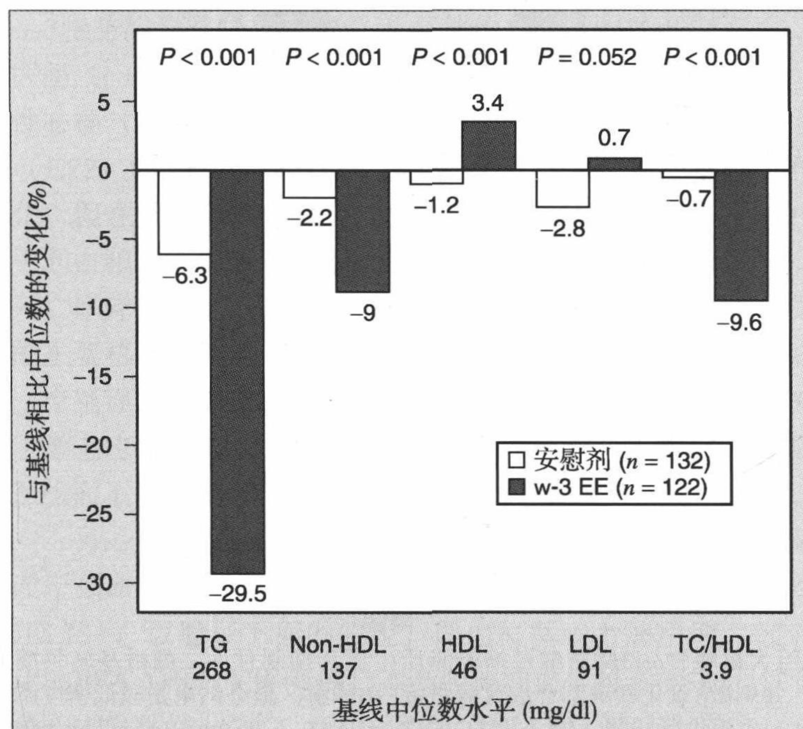


图27-5 在TG为200～499mg/dl并接受辛伐他汀（40mg/d）稳定治疗的患者中应用ω-3脂肪酸乙酯（ω-3EE）（每日4个1g的胶囊，*n* =123）和安慰剂（玉米油，*n* =133）治疗8周对血清脂质和脂蛋白浓度的影响（参考文献38）。*P*值是比较安慰剂组和ω-3脂肪酸组。LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；TC，胆固醇；TG，甘油三酯。

个机制研究的回顾证实了ω-3脂肪酸抑制肝脂肪酸合成（脂肪生成）和刺激脂肪酸β氧化[45]。这些效应在图27-6中进行了总结。ω-3脂肪酸通过改变一组核转录因子［如固醇受体元件结合蛋白（sterol receptor element-binding protein，SREBP）］-1c和过氧化物酶增殖激活受体［（peroxisome proliferator–activated receptor，PPAR）-α］的水平，共同导致肝TG生成减少，VLDL组装和分泌减少，并加速VLDL中TG从循环中清除（图27-7）[46,47]。另外，来自人体的证据揭示，ω-3脂肪酸能够降低脂肪生成，并有研究证实ω-3脂肪酸可完全阻断碳水化合物诱导的高TG血症（碳水化合物摄取增加时TG合成增加）[48]。

血浆脂解酶活性及内皮细胞结合增强

针对应用肝素后的血浆LPL活性研究显示，通常显示补充ω-3脂肪酸无影响[12,49]，尽管有例外[50]。不过，ω-3脂肪酸治疗加速了正常（非肝素诱导的）血浆脂解酶活性[51,52]。另外，ω-3脂肪酸治疗似乎增强了乳糜微粒样颗粒与内皮结合，但可能不依赖于LPL的活性增强[53]。以上所有这些发现提示，ω-3脂肪酸刺激血浆TG清除。然而，众多的载脂蛋白动力学研究一直没有证实VLDL颗粒清除增加（如VLDL apoB）[45,54]，提示这些颗粒中的TG成分可能被更快地清除，而这些颗粒本身的清除并不增加。

ω-3脂肪酸升高LDL的效应可能来自VLDL分解代谢（部分导致了这些患者中出现的TG血症和罕见的基础低LDL胆固醇）阻滞剂的去除。ω-3脂肪酸的研究发现，每日4g ω-3脂肪酸乙酯治疗降低了肝VLDL的生成（分泌），并加速VLDL转变成LDL[54]。随着VLDL清除的增加（通过刺激脂解作用），LDL水平升高。这可能是内在的富含ω-3脂肪酸 的VLDL也起到了作用，因为来自服用ω-3脂肪酸 患者的VLDL颗粒体外比来自服用安慰剂的同样患者的VLDL颗粒更易被脂解降解并转化为LDL[55]。但这种效应的潜在分子机制不明。

对心血管事件的影响

有很多来自人群资料[56]、病例对照研究[57]、前瞻性队列研究[58,59]和随机对照试验[60–62a]的数据支持ω-3脂肪酸的心血管保护效应，而且并不依赖于降脂肪效应。下面对三个主要的随机对照试验进行综述。GISSI

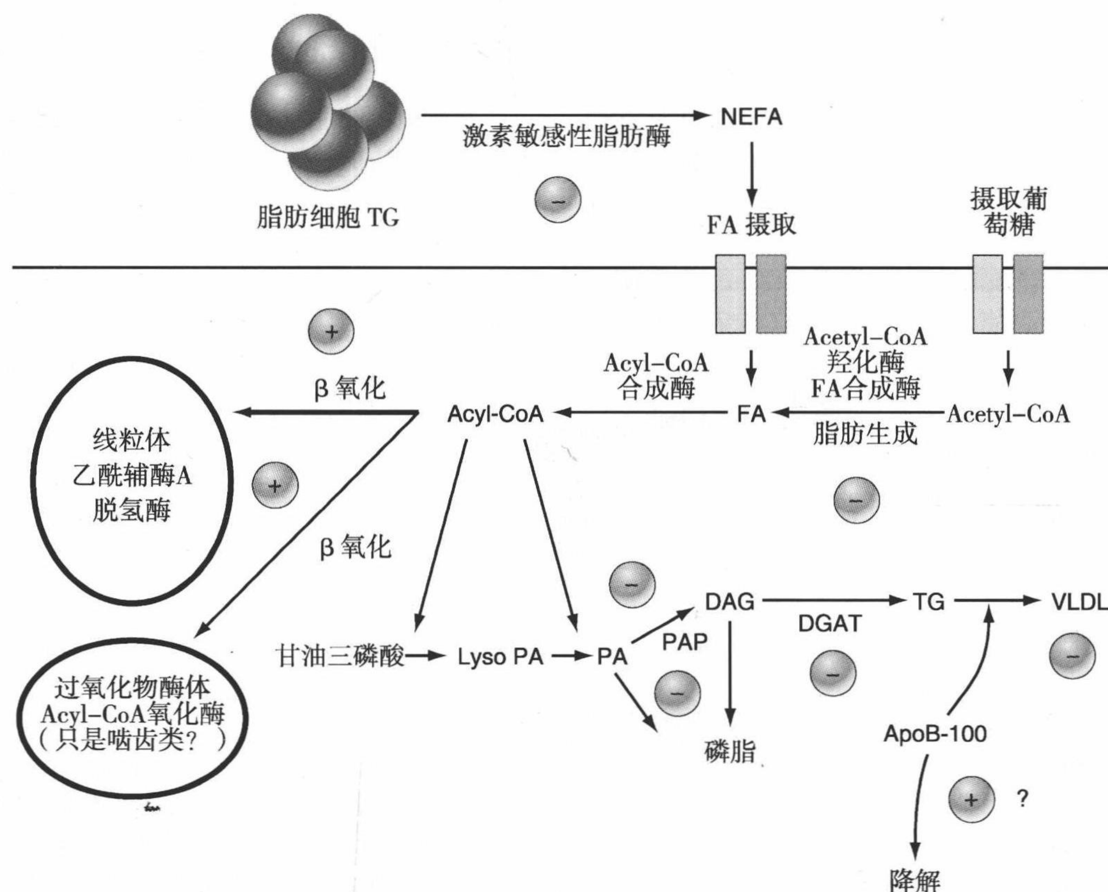


图27-6 ω-3脂肪酸影响肝TG代谢的可能机制。已发现给大鼠喂食ω-3脂肪酸可抑制脂质生成和抑制甘油二酯酰基转移酶（DGAT）、磷酸水解酶（PA）和激素敏感性脂酶的活性，并刺激β氧化和磷脂合成及载脂蛋白B降解。最终结果是极低密度脂蛋白（VLDL）TG分泌降低。血清非酯化的脂肪酸（NEFA）也提供脂肪酸（FA）和TG生成，但现在不知道NEFA降低到何种程度才能降低TG。(*From Ref. 45.*)

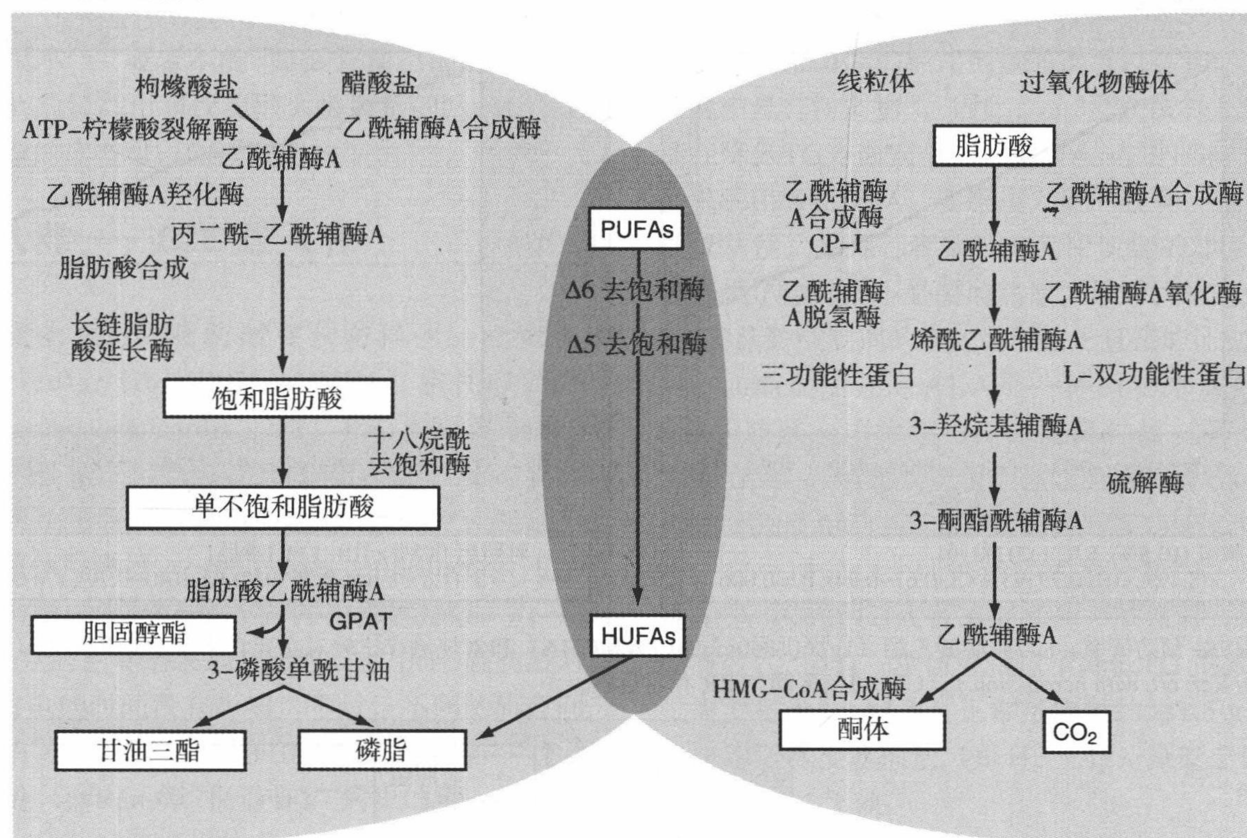
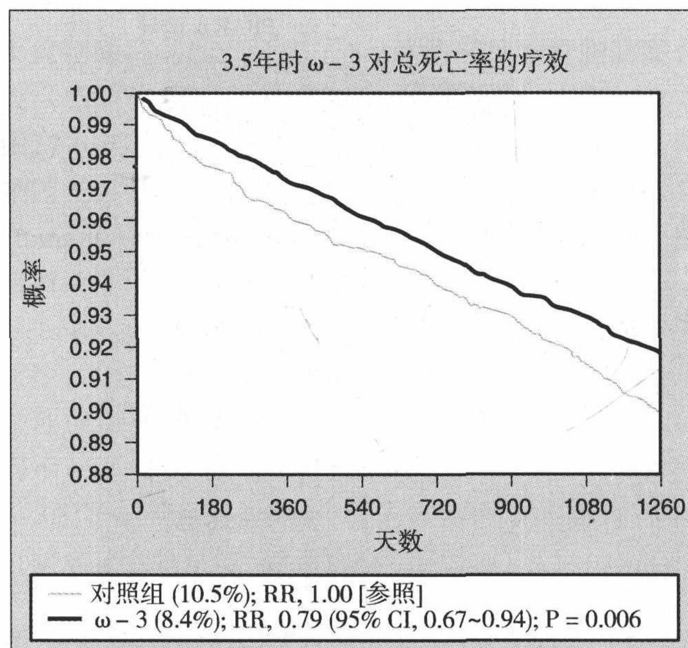


图27-7 ω-3脂肪酸对脂质生成和脂肪酸氧化酶途径的调节。ω-3脂肪酸能够降低固醇调节元件结合蛋白1c（SREBP -1c），SREBP-1c降低TG合成，并同时增加过氧化物增殖激活受体PPAR-α的表达，后者可增加脂肪酸的β氧化。PUFAs，含不饱和脂肪酸；HUFAs，高度不饱和脂肪酸。(*From Ref. 47.*)

研究入选了11 234例近期（3个月内）患有心肌梗死（myocardial infarction，MI）的患者，随机分入0.85g/d的EPA和DHA治疗3.5年。试验结束时，总死亡率显著降低21%，猝死率减低44%。前者在治疗3个月后出现，后者在4个月后出现结果（图 27-8）[60]。此外，ω-3脂肪酸显著降低主要终点事件约15%［95%可信区间（confidence interval，CI）2%～26%］。非致死性心梗（0.86；95%CI 0.70～1.18）和非致死性卒中（1.22；95%CI 0.75～1.97）的相对风险无显著性变化。但在该临床试验中，此小剂量的ω-3脂肪酸并未引起血脂发生任何有临床意义的改变。因为猝死和总死亡率降低发生迅速，因此推测在这些剂量下，收益的主要机制是抗心律失常引起的。尽管GISSI研究是一个里程碑式的试验，但样本小并且是高危人群，方法学上也有少数不足之处，包括选用了常规治疗的对照组而不是安慰剂组（如开放式设计）。

另一个重要的ω-3脂肪酸的试验是日本EPA脂质干预研究（Japan EPA Lipid Intervention Study，JELIS），以验证下面的假说，即他汀基础上加用纯化的EPA 1.8g/d能够降低日本高胆固醇血症患者的主要心血管事件发生[62]。JELIS随机入选14 981例一级预防患者和3664例二级预防患者，是前瞻性开放、盲法终点研究，随访4～6年。该研究最引人注目的是，除了大的样本外，所有患者接受小剂量他汀治疗并持续典型的日本饮食，即富含ω-3脂肪酸的饮食。54个月结束时，主要冠心病事件的发生率降低 19%（95% CI，5% ～31%，P=0.011），包括非致死性心肌梗死、冠心病死亡、不稳定型心绞痛和再血管化措施的复合终点（图27-9）。其中，不稳定型心绞痛和非致死性冠脉事件分别显著降低14%（P=0.014）和 19%（P=0.015），但猝死和冠状动脉性死亡的发生率没有变化。此外，在JELIS研究，不稳定心绞痛和非致死性冠脉事件降低的趋势提示ω-3脂肪酸治疗可能参与了重要的使斑块稳定的过程。尽管总的队列危险降低19%，这仅在二级预防亚组有显著性意义；而一级预防队列无显著性差异（P=0.13）。不过，在解读JELIS时，一定要认识到联合他汀治疗的收益是在已经食用大量的ω-3脂肪酸的人群中获得的。心脏死亡率在干预组和对照组都很低（比GISSI预防研究低8倍），这支持摄取800～1000 mg/d 的 EPA 和 DHA（日本人群饮食的特点[59]）可以显著保护致死性冠心病的观点。

GISSI-心力衰竭试验 （GISSI-Heart Failure，



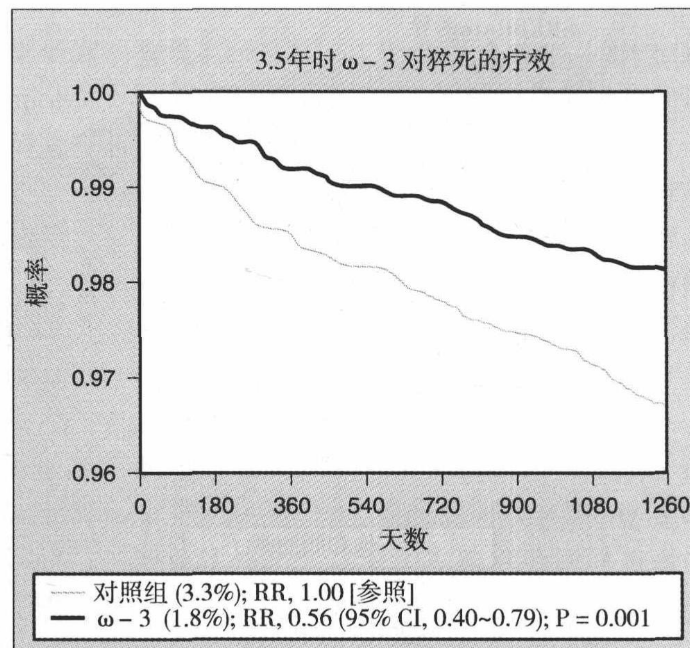


图27-8 GISSI 预防研究。ω-3脂肪酸乙酯（1g提供850mg的EPA和DHA）和常规治疗比较对总死亡率（左）和猝死（右）的影响。（*From Ref. 60, with permission.*）。CI，可信区间，RR 相对危险。

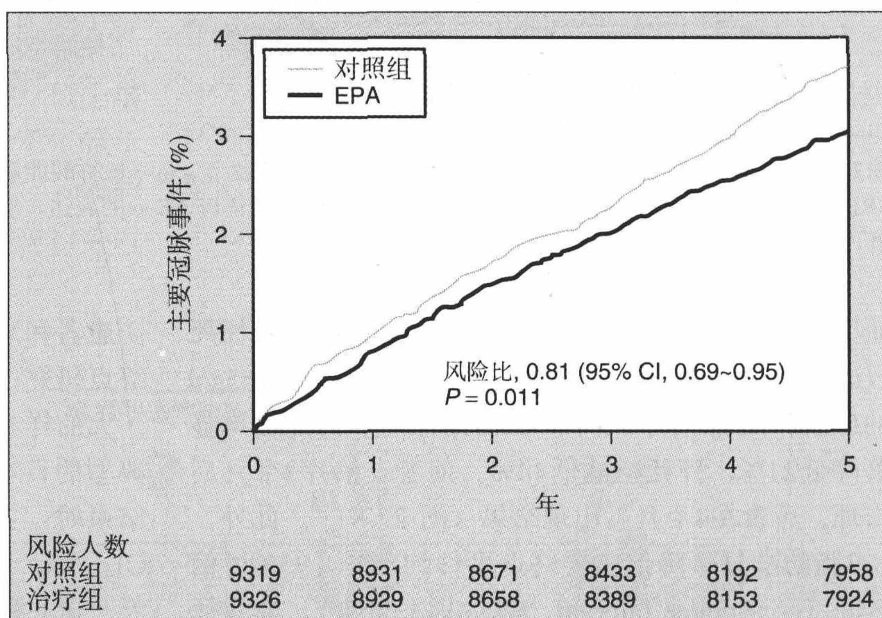


图27-9 日本EPA脂质干预研究（JELIS）中主要的冠脉事件发生率。正接受他汀治疗的高胆固醇血症患者被随机分入常规治疗组包含或不包含每日1.8g的EPA，并随访平均4.6年。对所有对照组和EPA组的18 645例患者都进行了Kaplan-Meier 分析。（*From Ref. 62, with permission.*）

GISSI-HF）随机入选了6975例全病因Ⅱ～IV 级充血性心力衰竭患者，给予ω-3脂肪酸 1g/d （0.85 g EPA 和 DHA）治疗或安慰剂治疗3.9年（中位数）[62a]。一级终点事件为到死亡的时间和到心脏血管原因所致死亡的时间或因为心脏血管的原因而住院。结果显示，总死亡率降低9%［调整后的风险比值（HR），0.91；95.5% CI，0.833～0.998；*P*=0.041］，而总死亡和因心脏血管原因而入院的复合终点降低8%（调整后的HR，0.92；99% CI，0.849～0.999；*P*=0.009）。Kaplan-Meier生存曲线在两年时分叉。尽管全因心脏血管死亡率显著降低（调整的 HR，0.90；95% CI，0.81～0.99；*P*=0.045），但猝死（调整后的 HR，0.93；95% CI，0.79～1.08）的降低没有达到统计学意义（*P*=0.333）。该研究中心脏血管死亡的绝大多数是因为心力衰竭的加重或者推测为心律失常性死亡。该项研究结果和心肌梗死后患者进行的GISSI预防研究的结果相似，GISSI-HF试验中心肌梗死和卒中也没有显著降低。有趣的是，GISSI-HF试验中的一个嵌套研究应用了瑞舒伐他汀显示对临床预后没有益处。EPA和DHA减低心力衰竭的可能机制不清楚，但可能包括了氧利用的改良、心肌纤维化的降低和左心室功能的改善[62b]。

有关ω-3脂肪酸的非脂蛋白相关的可能的详细机制超出了本综述的范围。简要地说，它们包括致死性心律失常的降低[63]、斑块的稳定性增加[64]以及降低心率[65]、改善内皮细胞功能[66]和抗动脉粥样硬化和抗血



栓形成[67]。这些益处相关的摄取剂量常小于1 g/d，这是一个很小[15, 68]或者不能[69]降低甘油三酯的剂量。不过，这些剂量高出当代美国人摄取量的2～4倍[70]。建议感兴趣的读者可以阅读近期的综述[71,72]。

特殊人群——ICD置入者

尽管有关ω-3脂肪酸在预防猝死、心室颤动（ventricular fibrillation，VF）、室性心动过速（ventricular tachycardia，VT）和心房颤动方面积累了众多的证据，但当今在这些情况下应用ω-3脂肪酸仍需要进一步评价。已有3项著名的研究，验证了置入心脏复律除颤器（cardioverter defibrillators，ICD）的患者应用ω-3脂肪酸对VT/VF的抑制疗效[73-75]。而且这3项研究的主要结果是一致的：加用ω-3脂肪酸对首次ICD放电的时间没有影响。不过，不同的研究间二级终点有差异，Leaf等[73]和Brouwer等[75]报告一些组别可获益处，而Raitt等[74]报道有VT病史的病人亚组有不良反应。这些试验得出的有些令人困惑的结果已经有详细的评论[63]。目前拥有的资料不支持ω-3脂肪酸为ICD置入患者的一种重要治疗措施。

现有的ω-3脂肪酸产品

尽管市场上有很多种ω-3脂肪酸饮食补充制剂，但直到2008年只有一种ω-3脂肪酸被美国食物和药物管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准用于治疗高TG血症（Lovaza，BlaxaSmithKline，Research Triangle Park，NC；formerly Omacor，Reliant Pharmaceuticals，Liberty Corner，NJ）。该产品为ω-3脂肪酸乙酯，其适应证为严重高TG血症（TG>500 mg/dl）患者在饮食和锻炼基础上的一种辅助治疗。同时也已经发现ω-3脂肪酸在正用他汀治疗的TG >200mg/dl的患者应用可安全、有效地降低TG和非HDL胆固醇[38]，目前该类人群还未纳入适应证。ω-3脂肪酸乙酯的批准剂量是每日4g（4个1g的胶囊），可提供3.4g EPA和DHA。若要从饮食补充（1g胶囊含65%～20%EPA和DHA）获得同等剂量的ω-3脂肪酸分别需要每天5～17个胶囊。应该强调的是，作为FDA批准的一种药物，ω-3脂肪酸乙酯仍然需要做纯度、含量、安全性及疗效等检测，并且其生产过程要受FDA的检测。食品补充剂并没有这些要求，它们并未受到同等水平的常规监测，并且不是用来治疗疾病的。据说，消费者协会评价了16个鱼油制剂，报告了EPA和DHA的标注剂量通常可以达到，并且这些胶囊中没有污染物[76]。因此，ω-3脂肪酸补充制剂很可能在降低TG方面安全、有效，但达到TG降低效应所要求的EPA和DHA，要服用大量的胶囊，这可能会降低依从性。另外，食物补充品中所含的非ω-3脂肪酸也提供了额外的不必要的热量。最后，绝大多数特异的ω-3脂肪酸制剂的疗效通常缺乏直接的证据。

如前面所述，ALA是一种植物来源的短链的ω-3脂肪酸。因为它可以无限量种植（亚麻子油含55%ALA），因此人们很关注它可否代替EPA和DHA作为一种降低TG制剂。简短的回答是它不能。2006年，在一项含14个研究的多因素分析中，也没有发现ALA在降低TG或者改变其他心脏血管危险因素方面有效[77]。但有一项研究报道了降低TG 的效应[78]，不过需要每天8g ALA（正常摄取量约为1.5 g/d）。虽然应用通常推荐剂量（每日3～4g）是安全的，但一致证明对TG无效。

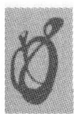
ω-3脂肪酸的安全性和耐受性

EPA和DHA的安全性是由因纽特人群开始推定的，因纽特人群几千年来每日从海豹、鲸鱼和鱼中摄取数克这些脂肪酸，而日本人的饮食传统每日也消耗800～1000mg的这些脂肪酸，这大约是典型西方人摄取的8倍[59]。另外，这两个人群没有任何可发现的害处，实际上，日本人的心脏血管疾病发生率显著减低。

由于ω-3脂肪酸通过与花生四烯酸竞争性结合血小板磷脂膜并抑制过氧化物酶作用下向类花生酸的转化从而能够抑制血小板功能[79]，但这种关注更多是在理论层面而非现实。已有一篇关于数个研究的综述显示对正在接受大的血管手术的患者应用常规降脂剂量的EPA和DHA时，没有显示临床上明显出血的证据，即使在联合应用其他抗血小板药物时[80]。但有关ω-3脂肪酸和氯吡格雷的联用目前还没有评价。

只有ω-3脂肪酸乙酯正式被FDA评价其安全性。包装上的说明没有列出禁忌证（除了对该制剂过敏外），而且也没有警告，仅有一个推荐要注意的防范是，定期监测ALT和LDL，并对ω-3脂肪酸 乙酯合用抗凝剂的患者注意出血征象。仅有的小的临床不良反应包括偶发的打嗝（<5%）和服后的鱼味（<3%）。

ω-3脂肪酸与他汀联合应用比他汀联合烟酸或贝特类在患者中有数个优势。其中，有一个独特的优势



是，他汀和ω-3脂肪酸乙酯之间无药物间相互作用[81]，并且它们不会使患者的血糖控制恶化（在联用烟酸时出现[82]）或血肌酐和同型半胱氨酸水平升高（应用非诺贝特时出现[83]）。因此，ω-3脂肪酸对合并糖尿病或肾功能不全时的高TG患者或者服用多种已知与细胞色素酶P450系统有相互作用的多种药物（包括他汀）患者有特殊的优势。劣势包括需要4个胶囊，可以每日一次或每日两次口服。尽管JELTS试验中存在ω-3脂肪酸乙酯和辛伐他汀联合应用的证据[62]，而该研究中纯的EPA 的剂量仅为1.8g/d，并且它对血脂的影响很小。然而，ω-3脂肪酸乙酯4g/d 的剂量联合应用他汀治疗是否能减低心脏血管疾病的危险仍然需要进一步判定。

血ω-3脂肪酸水平为一个危险因子

血EPA和DHA的目标水平也被认为是一个心脏血管的保护标志物[84]。例如，红细胞膜 EPA 和 DHA超过8%好像与冠心病死亡的最低危险相关[84]，并且与急性冠脉综合征降低的危险也相关。而红细胞膜EPA和DHA低于4%被认为具有心脏血管事件较高的危险[85]。此外，较低的血ω-3脂肪酸水平与心脏性死亡危险性增加相关[58]。理想的细胞膜ω-3脂肪酸水平常常通过每日摄取1.5g EPA和DHA可以获得[84]，这与日本人的摄取量相似。

临床应用

如前所述，FDA批准的唯一ω-3脂肪酸用于治疗极高TG水平（>500mg/dl），推荐剂量为EPA和DHA乙酯4g/d。尽管在服用他汀治疗TG水平在200～400mg/dl的患者可以有效降低TG和非HDL胆固醇，但目前还没有批准用于这一目的。重要的是要认识到，不要期望低剂量的ω-3脂肪酸乙酯能够在临床上显著降低TG ，因为尽管存在剂量效应关系，但绝大多数出现在每日剂量超过3～4g时[86]。在美国，这些制剂没有指征用于冠心病的二级预防，尽管在欧洲有该指征。

美国心脏病协会（American Heart Association，AHA）目前推荐冠心病患者每日摄取约1g的EPA和DHA[87,88]。这主要基于GISSI预防研究中的剂量850mg/d。对于没有冠心病或高TG的患者，AHA推荐每周吃两次鱼（油多的更好）餐。这可以转化为450～500 mg/d的EPA和DHA，并将至少升高红细胞EPA和DHA水平50%[89]。即使是只摄取这一剂量的一半，对于普通人群来讲也是推荐的心血药保护目标。因GISSI-HF试验的总死亡率和因心脏血管疾病住院率有中等程度的降低，1g EPA和DHA应该也被推荐用于绝大多数充血性心力衰竭的患者。

小结

ω-3脂肪酸用于预防和治疗冠心病的证据在继续增加。但需要未来行大规模、安慰剂对照的临床事件终点试验来明确判定这些营养品（ω-3脂肪酸）对冠心病的保护作用，并确定降低TG的ω-3脂肪酸剂量（3～4 g/d）在降低冠心病危险方面比低剂量的ω-3脂肪酸同样有效或更有效。

（李帮清　译）

参考文献

1. Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, et al: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978;i:117–119.
2. Dyerberg J: Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr Rev* 1986;44:125–134.
3. Bang HO, Dyerberg J: Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *Adv Nutr Res* 1980;3:1–22.
4. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N: Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975;28: 958–966.
5. Ahrens EH Jr, Insull W Jr, Hirsch J, et al: The effect on human serum-lipids of a dietary fat, highly unsaturated, but poor in essential fatty acids. *Lancet* 1959;i:115–119.
6. Bronsgeest-Schoute HC, van Gent CM, Luten JB, Ruiter A: The effect of various intakes of omega-3 fatty acids on the blood lipid composition in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1752–1757.
7. Mohrhauer H, Holman RT: The effect of dose level of essential fatty acids upon fatty acid composition of rat liver. *J Lipid Res* 1963;58:151–159.
8. Harris WS, Connor WE, McMurry MP: The comparative reductions of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats: Salmon oil versus vegetable oils. *Metabolism* 1983;32:179–184.
9. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, et al: Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985;312: 1210–1216.
10. Harris WS: n-3 Fatty acids and serum lipoproteins: Human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65 (Suppl):1645S–1654S.
11. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al: Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385–392.
12. Harris WS, Connor WE, Alam N, Illingworth DR: Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary omega-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988;29:1451–1460.
13. Westphal S, Orth M, Ambrosch A, et al: Postprandial chylomicrons and VLDLs in severe hypertriacylglycerolemia are lowered more effectively than are chylomicron remnants after treatment with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000;71:914–920.
14. Weintraub MS, Zechner R, Brown A, et al: Dietary polyunsaturated fats of the w-6 and w-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1988;82:1884–1893.
15. Roche HM, Gibney MJ: Postprandial triacylglycerolaemia: The effect of low-fat dietary treatment with and without fish oil supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:617–624.



16. Agren JJ, Hanninen O, Julkunen A, et al: Fish diet, fish oil and docosahexaenoic acid rich oil lower fasting and postprandial plasma lipid levels. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:765–771.
17. Harris WS, Dujovne CA, Zucker M, Johnson B: Effects of a low saturated fat, low cholesterol fish oil supplement in hypertriglyceridemic patients: A placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1988;109:465–470.
18. Leaf DA, Connor WE, Illingworth DR, et al: The hypolipidemic effects of gemfibrozil in type V hyperlipidemia. *JAMA* 1989;262: 3154–3160.
19. Goldberg AC, Schonfeld G, Feldman EB, et al: Fenofibrate for the treatment of type IV and V hyperlipoproteinemias: a double-blind, placebo-controlled multicenter US study. *Clin Ther* 1989;11:69–83.
20. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917–1921.
21. Lu G, Windsor SL, Harris WS: Omega-3 fatty acids alter lipoprotein subfraction distributions and the *in vitro* conversion of very-low-density lipoproteins to low-density lipoproteins. *J Nutr Biochem* 1999;10:151–158.
22. Calabresi L, Donati D, Pazzucconi F, et al: Omacor in familial combined hyperlipidemia: Effects on lipids and low-density lipoprotein subclasses. *Atherosclerosis* 2000;148:387–396.
23. Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, et al: ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1990–1997.
24. Chan DC, Watts GF, Nguyen MN, Barrett PH: Factorial study of the effect of n-3 fatty acid supplementation and atorvastatin on the kinetics of HDL apolipoproteins A-I and A-II in men with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr* 2006;84:37–43.
25. Otto C, Ritter MM, Soennichsen AC, et al: Effects of n-3 fatty acids and fenofibrate on lipid and hemorrheological parameters in familial dysbetalipoproteinemia and familial hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1996;45:1305–1311.
26. Harris WS, Windsor SL, Dujovne CA: Effects of four doses of n-3 fatty acids given to hyperlipidemic patients for six months. *J Am Coll Nutr* 1991;10:220–227.
27. Singer P, Wirth M, Berger I, et al: Influence on serum lipids, lipoproteins and blood pressure of mackerel and herring diet in patients with type IV and V hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1985;56:111–118.
28. Pschierer V, Richter WO, Schwandt P: Primary chylomicronemia in patients with severe familial hypertriglyceridemia responds to long-term treatment with (n-3) fatty acids. *J Nutr* 1995;125:1490–1494.
29. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Schwandt P: Treatment of primary chylomicronemia due to familial hypertriglyceridemia by ω-3 fatty acids. *Metabolism* 1992;41:1100–1105.
30. Dallongeville J, Boulet L, Davignon J, Lussier-Cacan S: Fish oil supplementation reduces β-very-low-density lipoprotein in type III dysbetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb* 1991;11:864–871.
31. Molgaard J, von Schenck H, Lassvik C, et al: Effect of fish oil treatment on plasma lipoproteins in type III hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1990;81:1–9.
32. Grundt H, Nilsen DW, Hetland O, et al: Improvement of serum lipids and blood pressure during intervention with n-3 fatty acids was not associated with changes in insulin levels in subjects with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1995;237:249–259.
33. Leigh-Firbank EC, Minihane AM, Leake DS, et al: Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid from fish oils: Differential associations with lipid responses. *Br J Nutr* 2002;87:435–445.
34. Chan DC, Watts GF, Mori TA, et al: Randomized controlled trial of the effect of n-3 fatty acid supplementation on the metabolism of apolipoprotein B-100 and chylomicron remnants in men with visceral obesity. *Am J Clin Nutr* 2003;77:300–307.
35. Grundy SM: Metabolic syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399–404.
36. Rouis M, Dugi KA, Previato L, et al: Therapeutic response to medium-chain triglycerides and omega-3 fatty acids in a patient with the familial chylomicronemia syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1400–1406.
37. Demke DM, Peters GR, Linet OI, et al: Effects of a fish oil concentrate in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1988;70:73–80.
38. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al: Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29: 1354–1367.
39. Turpeinen O, Karvonen MJ, Pekkarinen M, et al: Dietary prevention of coronary heart disease: The Finnish Mental Hospital Study. *Int. J Epidemiol* 1979;8:99–118.
40. Hall AV, Parbtani A, Clark WF, et al: Omega-3 fatty acid supplementation in primary nephrotic syndrome: Effects on plasma lipids and coagulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1321–1329.
41. Montori VM, Farmer A, Wollan PC, Dinneen SF: Fish oil supplementation in type 2 diabetes. A quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000;23:1407–1415.
42. Mori TA, Vandongen R, Masarei JR, et al: Comparison of diets supplemented with fish oil or olive oil on plasma lipoproteins in insulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1991;40:241–246.
43. De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al: Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: A randomized prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44: 278–285.
44. Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, Alfin-Slater RB: Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:76–82.
45. Harris WS, Bulchandani D: Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006;17:387–393.
46. Davidson MH: Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:27i–33i.
47. Nakamura MT, Cheon Y, Li Y, Nara TY: Mechanisms of regulation of gene expression by fatty acids. *Lipids* 2004;39:1077–1083.
48. Harris WS, Connor WE, Inkeles SB, Illingworth DR: Dietary omega-3 fatty acids prevent carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984;33:1016–1019.
49. Nozaki S, Garg A, Vega GL, Grundy SM: Postheparin lipolytic activity and plasma lipoprotein response to ω-3 polyunsaturated fatty acids in patients with primary hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 1991;53:638–642.
50. Khan S, Minihane AM, Talmud PJ, et al: Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J Lipid Res* 2002;43:979–985.
51. Park Y, Harris WS: Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 2002;44: 455–463.
52. Harris WS, Lu G, Rambjor GS, et al: Influence of n-3 fatty acid supplementation on the endogenous activities of plasma lipases. *Am J Clin Nutr* 1997;66:254–260.
53. Park Y, Jones PG, Harris WS: Triacylglycerol-rich lipoprotein margination: A potential surrogate for whole-body lipoprotein lipase activity and effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Am J Clin Nutr* 2004;80:45–50.
54. Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, et al: Regulatory effects of HMG CoA reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes* 2002;51:2377–2386.
55. Harris WS, Lu G, Windsor SL: Fish oil accelerates the conversion of VLDL to LDL *in vitro* [abstract]. *J Invest Med* 1995;43:302A.
56. He K, Song Y, Daviglus ML, et al: Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705–2711.
57. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al: Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995;274:1363–1367.
58. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, et al: Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346:1113–1118.
59. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, et al: Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: The Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006;113:195–202.
60. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;105:1897–1903.
61. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;2:757–761.



62. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098.

62a. GISSI-HF Investigators: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. In press.

62b. Stanley WC, Recchia FA, Okere IC: Metabolic therapies for heart disease: Fish for prevention and treatment of cardiac failure? *Cardiovasc Res* 2005;68:175–177.

63. Reiffel JA, McDonald A: Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:50i–60i.

64. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al: Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:477–485.

65. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, et al: Effect of fish oil on heart rate in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005;112:1945–1952.

66. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, et al: The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr* 2002;76: 326–330.

67. Robinson JG, Stone NJ: Antiatherosclerotic and antithrombotic effects of omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:39i–49i.

68. Schwellenbach LJ, Olson KL, McConnell KJ, et al: The triglyceride-lowering effects of a modest dose of docosahexaenoic acid alone versus in combination with low dose eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease and elevated triglycerides. *J Am Coll Nutr* 2006;25:480–485.

69. Radack KL, Deck CC, Huster GA: n-3 fatty acid effects on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins at very low doses: Results of a randomized controlled trial in hypertriglyceridemic subjects. *Am J Clin Nutr* 1990;51:599–605.

70. Psota TL, Gebauer SK, Kris-Etherton P: Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2006;98: 3i–18i.

71. Mozaffarian D, Rimm EB: Fish intake, contaminants, and human health: Evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296:1885–1899.

72. Jacobson TA: Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006;98:61i–70i.

73. Leaf A, Albert CM, Josephson M, et al: Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005;112:2762–2768.

74. Raitt MH, Connor WE, Morris C, et al: Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2884–2891.

75. Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, et al: Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: The Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006;295:2613–2619.

76. Omega-3 oil: Fish or pills? Consumer Reports 2003;30–32.

77. Wendland E, Farmer A, Glasziou P, Neil A: Effect of alpha linolenic acid on cardiovascular risk markers: A systematic review. *Heart* 2006;92:166–169.

78. Singer P, Berger I, Wirth M, et al: Slow desaturation and elongation of linoleic and α-linolenic acids as a rationale of eicosapentaenoic acid-rich diet to lower blood pressure and serum lipids in normal, hypertensive and hyperlipemic subjects. *Prostaglandins Leukot Med* 1986;24:173–193.

79. Calder PC: n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1505S–1519S.

80. Harris WS: Expert opinion: Omega-3 fatty acids and bleeding—cause for concern? *Am J Cardiol* 2007;99:S44–S46.

81. McKenney JM, Swearingen D, Di Spirito M, et al: Study of the pharmacokinetic interaction between simvastatin and prescription omega-3-acid ethyl esters. *J Clin Pharmacol* 2006;46: 785–791.

82. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al: Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. The ADMIT study: A randomized trial. *JAMA* 2000;284:1263–1270.

83. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.

84. Harris WS, von Schacky C: The Omega-3 Index: A new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004;39: 212–220.

85. Block RC, Harris WS, Reid KJ, et al: EPA and DHA in blood cell membranes from acute coronary syndrome patients and controls. *Atherosclerosis* 2007;197:821–828.

86. Harris WS: n-3 fatty acids and lipoproteins: Comparison of results from human and animal studies. *Lipids* 1996;31: 243–252.

87. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ: Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747–2757.

88. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006;113:2363–2372.

89. Harris WS, Pottala JV, Sands SA, Jones PG: Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n 3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1621–1625.

90. Ackman RG: Nutritional composition of fats in seafoods. *Prog Food Nutr Sci* 1989;13:161–289.

91. Hepburn FN, Exler J, Weihrauch JL: Provisional tables on the content of omega-3 fatty acids and other fat components of selected foods. *J Am Diet Assoc* 1986;86:788–793.

92. Harris WS, Poston WC, Haddock CK: Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007;193:1–10.

93. Harris WS, Muzio F: Fish oil reduces postprandial triglyceride concentrations without accelerating lipid emulsion removal rates. *Am J Clin Nutr* 1993;58:68–74.

94. The USDA Nutrient Data Laboratory: Available at http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/.

第 28 章

内源性大麻素样受体阻断剂

Jean-Pierre Després

肥胖和胰岛素抵抗产生的致动脉粥样硬化性血脂异常：身体脂肪分布异常与内脏肥胖的重要性

肥胖被公认为是危害健康的一大元凶[1,2]，但令医生困扰的是，一些显著肥胖的患者却无并发症。另一方面，一些中度超重的患者却表现出大量可导致动脉粥样硬化和糖尿病的代谢异常，包括2型糖尿病和（或）冠心病（cardiovascular disease，CVD）的临床表现。因此，在过去的20年间，大量影像学和代谢研究发现，不论男女，通过CT等影像学技术评估的腹腔内脏脂肪组织的数量与大量可致动脉粥样硬化和糖尿病的代谢异常的危象相关[3-8]。因此，虽然过度肥胖本身增加慢性并发症的风险，但仍有证据充分显示内脏肥胖患者代表了肥胖患者中代谢异常最为严重的亚组类型（图28-1）。

内脏肥胖所致动脉粥样硬化性血脂异常：门脉理论

已有大量研究对解释腹型肥胖（特别是内脏肥胖）和胰岛素抵抗/致动脉粥样硬化性血脂异常之间联系的因素有了一些了解（图28-2）。首先，有大量证据显示脂肪组织含量增加与身体内胰岛素活性受损相关。但是，Reaven及同事[9-13]用大量理由证实，部分肥胖患者是胰岛素敏感的，而一些表面上体重正常的个体却出现严重的胰岛素抵抗。因此，应用影像学技术对拥有相同总体脂肪或肥胖程度相似的个体进行研究测定，对比皮下脂肪组织和内脏脂肪组织的聚集，结果显示选择性聚集于腹腔或内脏的脂肪组织的胰岛素抵抗最为严重[4,7,14,15]。由于储存于内脏的脂肪细胞的特殊代谢能力及其关键解剖学定位（一些脂肪蓄积来源的细胞可通过门静脉流走），因而过度分解的内脏脂肪组织的聚集增加与游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）代谢受损相关，其中肥大的内脏脂肪细胞可以抵抗胰岛素的抗脂肪分解作用，并且其特征表现为FFA酯化受损[16,17]。FFA流入肝后可增加富含甘油三酯的脂蛋白的分泌，降低肝对载脂蛋白B以及胰岛素的降解（肝甘油三酯输出增加限制了肝脂肪浸润以致脂肪变性），从而导致高载脂蛋白B和高胰岛素血症，并增加肝糖原合成导致葡萄糖耐受不良[18,19]。

此外，由于极低密度脂蛋白（vert-low-density lipoprotein，VLDL）颗粒在空腹高甘油三酯血症患者中明显增加，并且同饮食中的乳糜微粒竞争被脂蛋白酶所水解，而这种酶在餐后呈现饱和状态，此外，腹腔内脏脂肪组织过量聚集的肥胖患者表现为餐后甘油三酯反应过度增加[3]。除此，内脏肥胖患者体内富含甘油三酯的脂蛋白（VLDL、乳糜微

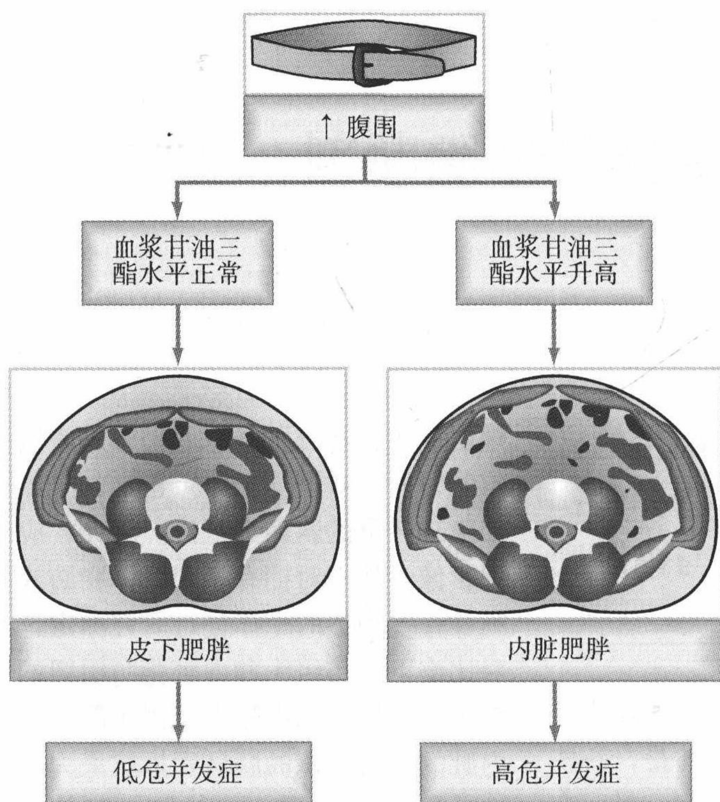


图28-1 腰围和空腹血浆甘油三酯水平检测的重要性对于内脏脂肪组织（腹腔内）含量高的患者可在临床实践中得到证实。依照这一方法，测量腹围是发现高水平内脏脂肪患者的第一步。第二步是分辨皮下和内脏腹部脂肪，临床医师应该注意空腹甘油三酯水平。如果空腹甘油三酯水平正常，腰围的增加可能是由于皮下脂肪沉积所致，而这种肥胖表型不太可能与代谢综合征异常相关。但是，如果出现空腹高甘油三酯血症，患者很有可能表现为过量内脏脂肪和代谢综合征等相关特征。因此，"高甘油三酯血症腰围"是过量内脏脂肪标记物，并可预测并发症风险增加。

粒及其残粒）含量升高，增加甘油三酯分子从富含甘油三酯的脂蛋白转移到低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）和高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL），并与LDL和HDL上的胆固醇酯相交换。其中，胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）介导的这一过程使LDL和HDL颗粒上甘油三酯含量增加，进而被肝脂酶水解。有证据显示，肝脂酶活性在内脏型肥胖患者中升高[20,21]，而增高的酶活性促进小LDL颗粒的形成。因此，在高甘油三酯血症并伴有内脏肥胖的患者中，甘油三酯-胆固醇酯双向交换的增加导致胆固醇酯缺失的小LDL和HDL颗粒的形成。这一过程解释了内脏肥胖患者中小LDL颗粒比例的增加和HDL胆固醇含量的下降。这也是内脏型肥胖和胰岛素抵抗患者出现高甘油三酯和HDL胆固醇降低的血脂异常状态的原因，包含小而密LDL和HDL亚型。因此，有必要指出，血浆LDL胆固醇水平在内脏型肥胖患者中一般是不增加的。还有报道指出，血浆LDL胆固醇水平与LDL和HDL颗粒大小无关[6,8,22]。因此，临床医师不应该依靠LDL胆固醇水平来判定患者是否含有小LDL或HDL颗粒。

总之，应用代谢逻辑可以解释腹部内脏脂肪组织重量增加和脂肪水解酶活性改变与胰岛素抵抗的腹型肥胖患者出现高甘油三酯、低HDL胆固醇、小LDL血脂异常相关。

压力和类固醇

然而，这种"门脉理论"经常受到质疑[23,24]。例如，有研究显示内脏脂肪蓄积的增加不能代表总脂肪组织重量的大部分。另外，Jensen等[25]发现虽然内脏脂肪细胞处于过度脂肪水解状态，但大部分脂肪组织来源的脂肪酸来自于皮下脂肪。因此，有理由认为，过量摄入高能量饮食或缺乏体育活动/锻炼（见后述）时，正性能量平衡产生的多余能量，皮下脂肪组织不能存储因此出现过量的内脏脂肪沉积[26]。Bjorntorp提出另一种假说，认为内脏型肥胖是一种更初级的神经内分泌紊乱，即过剩的能量更倾向于沉积在内脏而非皮下（图28-2）。另外，在这一模型中，同皮下脂肪细胞相比，内脏中存在更高的糖皮质激素受体密度，使得内脏脂肪对下丘脑-垂体-肾上腺轴的活化尤其敏感，从而导致脂肪更易聚集于内脏（腹部）[27,29]。研究表明，类固醇激素参与调解身体脂肪分布。例如，雌激素增加女性外周脂肪聚集，而雄激素水平则限制男性内脏脂肪沉积[30]。除此以外，跨性别接受激素替代治疗可以改变其局部身体脂肪模式，这一发现清楚地显示了性激素在身体脂肪分布和心血管代谢危险因素中的显著作用。因此，内脏型肥胖与特殊神经内分泌系统相关。一旦内脏脂肪储存增加，则过度肥大的内脏脂肪细胞的特殊代谢可导致患者状况恶化。因此，内脏型肥胖的患者陷入恶性循环，从而增加糖尿病和冠心病（coronary heart disease，CHD）的风险。

脂肪组织是内分泌器官

过去数十年的研究强调，脂肪组织也是一种"内分泌"器官，可以产生大量促血栓和炎症分子[33]，如"脂肪因子"，可以加重患者发生糖尿病和CHD的

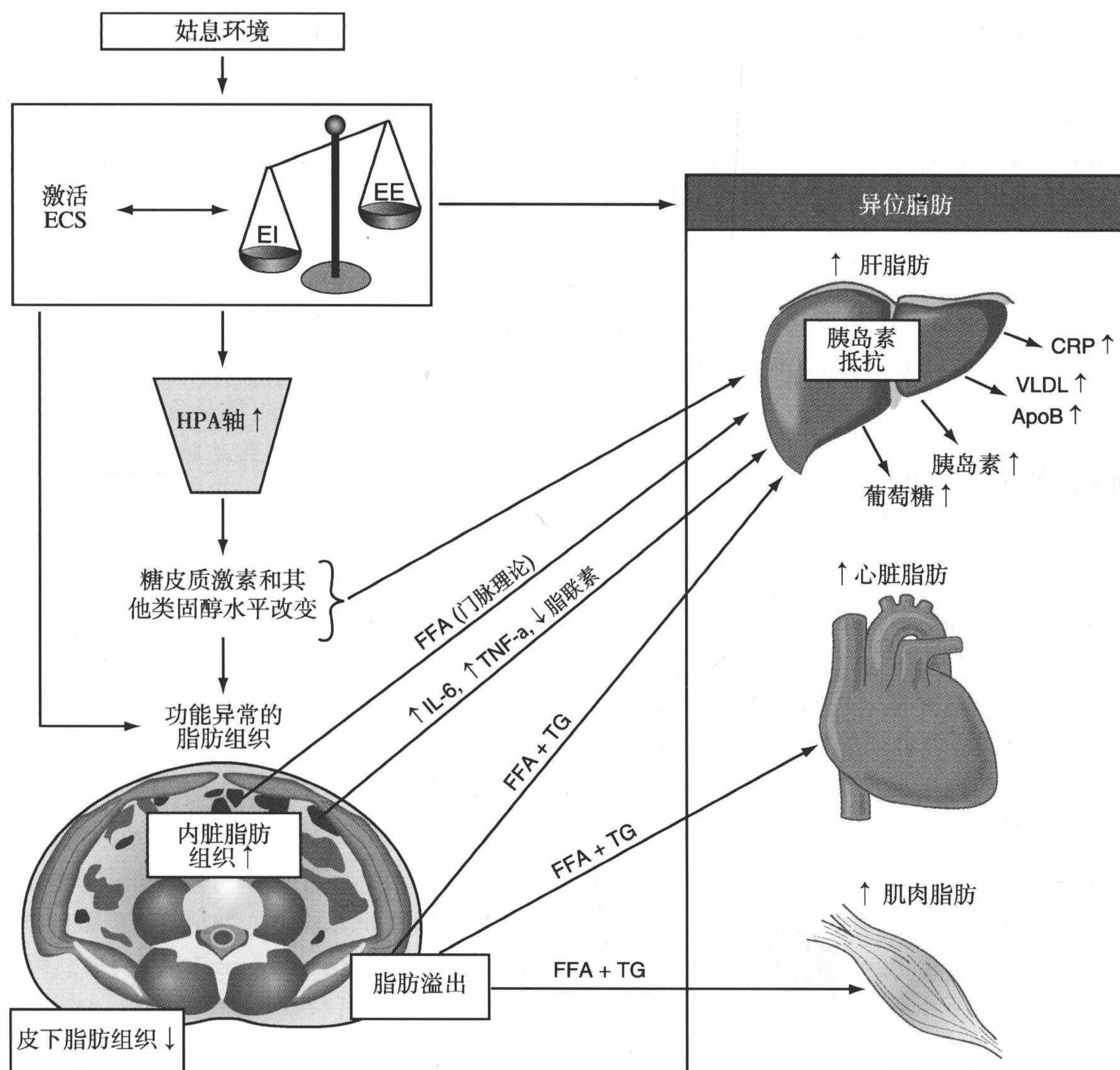


图28-2 回顾性解释过量内脏肥胖和胰岛素抵抗以及代谢综合征的特征之间关系。首先，能量密集的饮食联合长期久坐的生活方式都可导致正性能量平衡。对于基因易感的个体，这样的正性能量平衡可以导致下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal HPA）的活化。有建议这种活化的HPA轴可以导致糖皮质激素和其他类固醇水平改变。而改变的神经体液环境可以促进内脏脂肪和异位脂肪沉积，并促进相关代谢异常的发展。近期有作者提出另一种可能的假说，内源性大麻素系统（endocannabinoid system，ECS）的活化可能是继发正性能量平衡的原因。对基因易感个体，活化的ECS可以通过过量产生的内源性大麻素的交互作用促进内脏脂肪沉积和异位脂肪沉积、而特殊大麻素（CB1）受体不仅位于脑部的关键部位从而调控能量平衡，同时也存在于重要的代谢组织中如脂肪组织、肝、肌肉组织、心脏、肠道（未显示）和胰腺（未显示）。而在流行的门脉理论中，内脏脂肪组织的过量分解通过门脉系统损害肝代谢，增加游离脂肪酸（FFA）生成，从而促进肝脂肪组织沉积和脂肪变性。但是，门脉理论受到挑战。近期发现脂肪组织的内分泌能力是解释内脏肥胖对健康危害的另一种可能。在该理论中，内脏肥胖患者中，大的内脏组织沉积产生的细胞因子可以使肝暴露在浓度改变的各种细胞因子中。脂肪因子如白介素-6（IL-6）增加，肿瘤坏死因子（TNF-α）增加，脂联素降低。最终，过量内脏脂肪被认为只是异位脂肪沉积的标记物。在该模型中，过量内脏脂肪沉积可能是皮下脂肪没有清除和存贮饮食中过量卡路里能力的标记，这也导致脂肪沉积在非常规部位（异位脂肪），如肝、心脏、骨骼肌和其他组织（未显示）。有可能上述理论均可解释与过量脂肪肥胖相关的代谢异常的发展。ApoB，脂蛋白B；CRP，C-反应蛋白；EE，能量消耗；EI，能量摄入；TG，甘油三酯；VLDL，极低密度脂蛋白。

风险（图28-2）。例如，内脏型肥胖的患者存在受损的纤溶系统并易形成血栓[34-36]。而内脏脂肪过量的患者表现为慢性炎症状态[5,37]。有报道显示腹型肥胖患者的血浆C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）增加，其中选择性内脏脂肪组织过量的肥胖患者水平最高[5]。而CRP水平增加是由于腹部脂肪组织含量增加导致白介素-6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等细胞因子水平的改变所致[38,39]，并促进可能的胰岛素抵抗和CVD病因的慢性炎症状态。而与IL-6或TNF-α相反的是，



另一种脂肪组织来源的细胞因子脂联素，有报道其血浆水平在腹型肥胖患者中减低[40,41]。因而，存在代谢综合征的腹型肥胖患者出现胰岛素抵抗和CHD可能与低脂联素水平相关[40,42,43]。此外，横断面研究显示，2型糖尿病患者和明确的CHD患者其血浆脂联素水平降低[44,45]。近期前瞻性研究显示在排除经典的CHD危险因子后，低水平脂联素可以预测CHD风险的增加[46]，然而其他研究却未获得相同的结论[47]。不论如何，伴有内脏肥胖的2型糖尿病或CHD患者血浆脂联素水平显著降低。

内脏脂肪组织：功能异常脂肪组织的标记物?

虽然脂肪过度分解状态、内脏脂肪组织的内分泌性能，以及联合已知的神经内分泌系统，可以解释内脏肥胖患者的代谢异常，但过量的内脏脂肪仍被认为可能并非与代谢综合征的特征相关[48]。事实上，有建议说，过量的内脏脂肪组织可以替代代表异位脂肪沉积的一种特征（图28-2）[26]。此外，在该理论中，由于富裕的生活和静息久坐的生活方式产生的过多能量不能被储存在皮下脂肪组织中，反而会在非常规组织如肝、心脏和骨骼肌以及腹腔中存储脂类。因此，内脏脂肪的数量与代谢综合征相关，这仅仅是因为它是异位脂肪沉积的极佳指标。但是，如图28-2中所示，很有可能上述的所有理论，至少在某种程度上，可以解释内脏肥胖患者代谢谱异常的原因。

因此，内脏肥胖患者即使在缺少经典CVD危险因素的情况下，如高血压、吸烟、高甘油三酯和高LDL胆固醇水平，也可能是急性冠脉综合征的高危人群，这不仅仅是因为致动脉粥样硬化代谢状态，包括高甘油三酯、低HDL胆固醇、小LDL、高载脂蛋白B等血脂异常状态，这更是一种促血栓形成和炎症的状态（图28-3）[22,49]。虽然这些常被称作代谢综合征的若干异常表现的特征可以预测CHD发生风险的增加，但一旦传统的危险因素被考虑在内，我们便不知选择评估何种变异因子才能提高预测CHD事件的能力[26]。在这个问题上，已有其他研究也清楚地进行了警示，提示这一问题也有可能成为研究的热门领域。

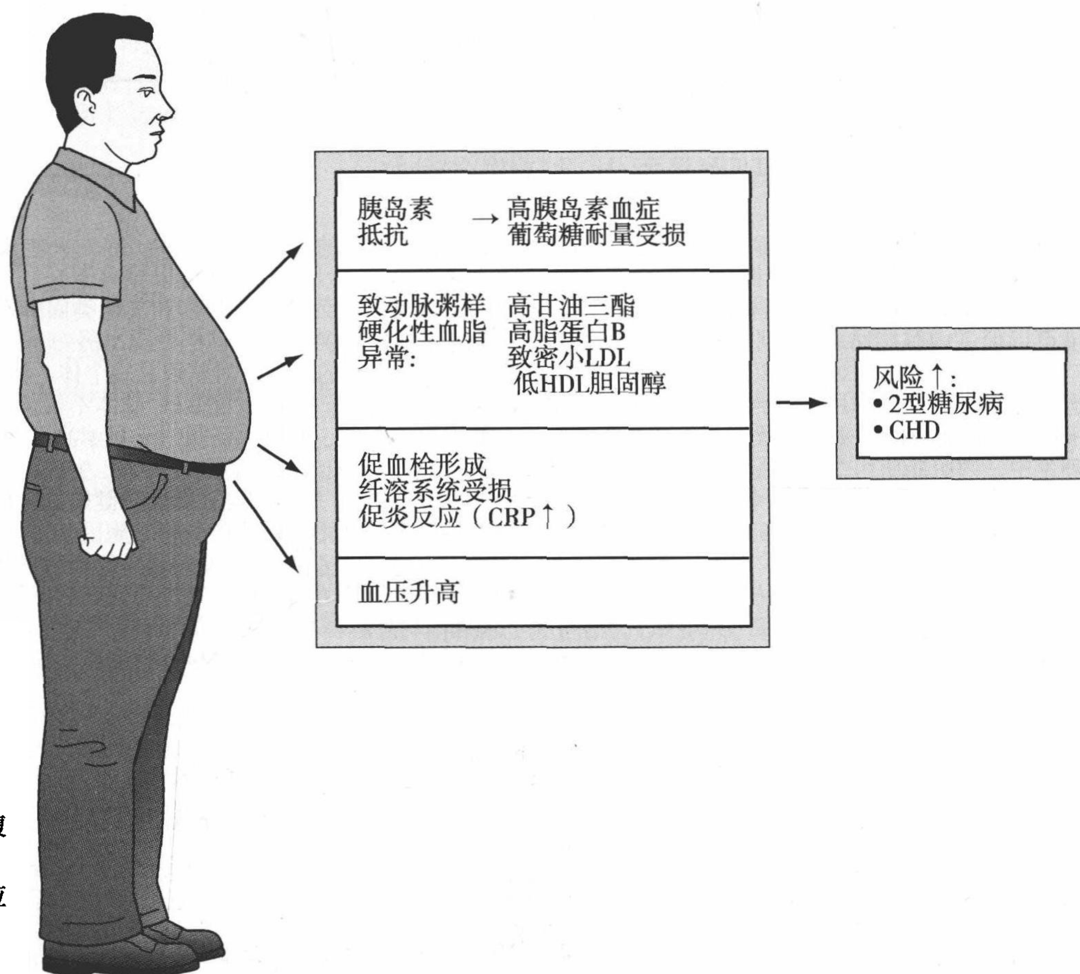


图28-3 简要回顾内脏肥胖（腹腔内）中关键的代谢异常。CHD，冠心病；CRP，C-反应蛋白；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白。

内脏肥胖和CHD风险：致动脉粥样硬化性血脂异常和其他异常

在过去的时间里，数项研究试图明确CHD风险与腹型肥胖患者代谢综合征的特征相关。已有若干前瞻性研究显示，常被认为是非糖尿病患者胰岛素抵抗的天然指标，即空腹高胰岛素血症，可以预测CHD风险的增加[50-54]。其中，随访2103例魁北克心血管研究中心的无症状中年男性5年以上，观察CHD初发事件的比例，我们发现腹型肥胖的代谢指征如空腹高胰岛素血症、高载脂蛋白B水平、小LDL颗粒、高胆固醇/HDL胆固醇比值和高CRP水平都是CHD风险增高的预测因子[50,55-58]。此外，我们同样发现同时表现出上述代谢综合征特征的患者发生CHD风险显著增加[59]。由于这些预测指标并非是现在临床实践和国际指南所认可的CHD危险因子，因此我们比较了胰岛素抵抗综合征的某些特征（我们之前所提到的致动脉粥样硬化代谢三联征：升高的胰岛素、载脂蛋白B和小LDL颗粒）和常规应用的规则如Framingham风险分值来预测CHD风险[60]。不出意料，我们发现高Framingham风险分值可以预测魁北克心血管研究中心男性发生CHD风险的增加[60]。但是，即使缺乏经典危险因素（因此在男性中Framingham风险分值低），我们也发现代谢综合征的特征仍可同样预测CHD风险的增加[60]。因此，对于没有传统危险因素的个体，如高血压、吸烟、高胆固醇或2型糖尿病，目前我们依赖于传统危险因素的评估方法并不总能明确那些具有代谢综合征特征的高危患者。若考虑代谢综合征的相关标记，未来需要重新定义现有的CHD危险评估流程。但是，如何联合上述指标，从而在患者初次就诊时可以更好地区分高危患者需要进一步研究。

关于这一最后事实，我们建议应用“高甘油三酯血症腰围”[61]作为一种表型，为临床医师提供简单的筛选测试，从而以低廉的花费确定存在代谢综合征等致动脉粥样硬化特征的亚组腹型肥胖患者（图28-1）。虽然界值设定不同，但国家胆固醇教育项目成人治疗计划指南Ⅲ（NCEP ATP Ⅲ）[62]之前仍将腰围和空腹甘油三酯作为明确代谢综合征个体的两个关键临床指标。因为大部分工作组所选择的指标和临界值并非基于其预测临床危险事件的能力，因此，目前正在进行补充工作来验证这个由不同机构提出的筛选工具。

腹型肥胖致动脉粥样硬化性血脂异常的治疗

腹型肥胖典型的致动脉粥样硬化血脂异常不包括LDL胆固醇浓度升高[8,63]。而且，大量研究显示腹型肥胖与血浆甘油三酯增加、载脂蛋白B增加、低密度LDL增加、HDL胆固醇水平降低相关[4,7,8]。这种典型的血脂异常状态通常被认为是代谢综合征和胰岛素抵抗所致的致动脉粥样硬化性血脂异常。已有前瞻性研究显示，不论LDL水平如何，该血脂谱均增加CHD的风险[59,64-66]。

正因如此，不论LDL胆固醇水平如何，CHD风险增加的一个重要标志是HDL胆固醇水平。其中，若干前瞻性临床试验根据LDL和HDL胆固醇水平将人群（男性和女性）分组，结果显示降低的HDL胆固醇水平是CHD风险增加的预测因子[67-70]。其次，有大量机制假说解释高HDL的心脏保护作用。例如，现已明确HDL介导胆固醇逆转运，而包括CETP在内的酶和受体均参与其中。另外，我们也认识到HDL具有重要的抗炎、抗氧化和抗栓能力[71]。因此，HDL的这些功能可以解释众多流行病学研究所得到的结论，即低HDL胆固醇水平是CHD风险增加的预测因子[70,72,73]。但是，随着现今肥胖和2型糖尿病的流行，我们需认识到低HDL胆固醇水平经常是腹型肥胖、胰岛素抵抗和大量致动脉血栓和炎症异常这些我们称之为代谢综合征的标记[22,49]。因此，临床实践中应记住，当缺乏上述危险因子或由于静息的生活方式或不健康饮食习惯所致的代谢异常时，低HDL胆固醇浓度很少出现。

若HDL的抗炎、抗氧化和抗栓作用在心脏保护中起作用，则任何增加HDL水平的药物都应该可以降低CHD风险。但是，近期发表的关于强效“HDL升高剂”·托彻普的阴性结果不能为单独升高HDL浓度作为有效的治疗靶点这一论点提供证据[74,75]。当然，不论这一升高HDL的特殊形态表现为彻底的“负极效应”，或是托彻普一些特殊的作用（比如升高血压的作用）抵消了CETP抑制剂升高HDL带来的心血管保护作用，目前仍不知晓。另外有研究显示，有可能高的HDL水平是由于CETP抑制剂造成的非生理性脂蛋白运输系统所致，因此不具有或仅有微弱的心血管保护作用。但是否存在更合适的CETP抑制剂或其他CETP抑制剂作为治疗低HDL患者的临床



方法仍需进一步研究。

另一方面，应用非诺贝特增加HDL显示出一些优点，特别是对腹型肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征患者，但应用吉非贝奇（Veterans Affairs HDL Intervention Trial，VA-HIT）[76]和苯扎贝特（Bezafilorate Infarction Prevention，BIP）[64]得到的阳性结果并没有在应用非诺贝特治疗试验和降低糖尿病试验（Fenofibrate Intervention and Event Lowering Diabetes，FIELD）中得到证实[77]。

若对低HDL浓度（腹型肥胖和胰岛素抵抗）最常见类型的核心特征进行靶向治疗，则很有可能对CHD事件产生重要影响。已有研究表明，通过干预内源性大麻素系统从而减轻体重和腹部肥胖，可以促进内脏肥胖患者的脂蛋白分布，且减轻腹部体重［改变生活方式和（或）药物减轻内脏脂肪］可以促进心脏代谢风险的改善（包括在下面描述的脂类谱），但在我们回顾这些证据前，有必要了解，现阶段我们还没有足够的全球化心脏代谢风险评估方法将这种治疗的改善用于评估CHD风险的降低。为了回答这些临床重要问题，需要对全部心脏代谢风险谱进行广泛的代谢流行病学研究，并对全身和内脏脂肪给予适当治疗。

内源性大麻素系统

目前已明确，内源性大麻素系统对能量以及二氧化碳和脂类代谢有着重要作用[78-80]。例如，内源性大麻素系统不仅参与中枢调控食欲和饱腹感，还可以作用于外周组织如肝、脂肪组织、肠道、骨骼肌和胰腺，对肝脂质代谢以及胰岛素敏感性和血浆葡萄糖-胰岛素稳定性产生主要作用[79]。此外，内源性大麻素系统是内源性磷脂衍生物，其中对能量代谢产生作用的两种主要物质分别是与1型和2型大麻素受体（cannabinoid receptors）（分别是CB_1和CB_2受体）结合的安南得迈（anandamide）和2-arachidonoylglycerol（2-AG）[81,82]。CB_1受体是一种G蛋白偶联受体，参与内源性大麻素系统对食欲的中央调控[83]。在正常情况下，内源性大麻素系统的关键生理作用是，当有需要其激活时，可以降低焦虑和疼痛、调节体温和血压、镇静并降低运动行为，同时增加食物摄入[84]。而对于长期过量饮食和肥胖引起的慢性激活状态，活化的内源性大麻素系统不仅在食物摄入方面，还在二氧化碳和脂类代谢上均有大量可能的恶性作用[83]。例如，调节动物的内源性大麻素系统，甚至在饱食后的动物中均可增加食物摄入，而在CB_1受体敲除的动物中没有这一作用，提示安南得迈和2-AGCB$_1$受体介导能量平衡和代谢[78,85,86]。但相较于野生型小鼠，CB_1敲除小鼠表现为一种无脂肪表型，并可对抗食物诱导的肥胖[78]。

迄今为止，腹型肥胖人群是否存在激活的内源性大麻素系统仍证据不足。但是，有两个独立团队报道，均在内脏肥胖患者的特殊亚群中发现血浆内源性大麻素（2-AG）水平升高[87,88]。而且发现升高的2-AG水平同内脏肥胖患者的心脏代谢危险谱的若干改变相关，如胰岛素抵抗、高甘油三酯、低HDL胆固醇和低脂联素水平。因此，内脏肥胖患者血浆脂联素水平的降低同脂肪细胞表达CB_1受体、内源性大麻素系统作用于脂肪细胞产生脂联素是完全协同的[89]。另外，激活的内源性大麻素系统与过量饮食和内脏肥胖的因果关系是另一个尚未在人群中充分解答的问题。因为肥胖本身（没有过量内脏肥胖）并非与丰富的2-AG浓度升高相关[87,88]，这些发现提示内源性大麻素系统可能参与调控身体肥胖分布和异位肥胖。

这些发现的基础可能产生一种假说，CB_1拮抗剂对超重和存在内脏肥胖、过量肝脏脂肪和相关代谢异常的肥胖患者的特殊治疗是一种有价值的方法。下一节段将回顾利莫那班的作用证据，这是在北美以外若干国家的临床实践中发展并获得的第一种CB_1拮抗剂。

1型内源性大麻素受体拮抗剂利莫那班已发表的临床试验：对于脂质和心脏代谢危险谱的作用

其中，应用第一代CB_1拮抗剂（利莫那班）的四个Ⅲ期研究[Rimonabant In Obesity（RIO） 项目]显示，内源性大麻素系统拮抗剂可以降低体重，但更重要的是能显著减少腹部脂肪（根据腰围的减少来评估）、促进胰岛素敏感性（血浆葡萄糖-胰岛素稳态指数）、降低血浆甘油三酯和增加HDL胆固醇水平、降低小LDL颗粒比例、减少炎症（CRP）和增加血浆脂联素水平（图28-4、图28-5和表28-1）[90-93]。

而且，亚组分析提示，将个体根据体重减少幅度的作用来分组，体重减的越多，脂质谱越有实质性改善。但是，不论体重减轻多少，都会降低甘油

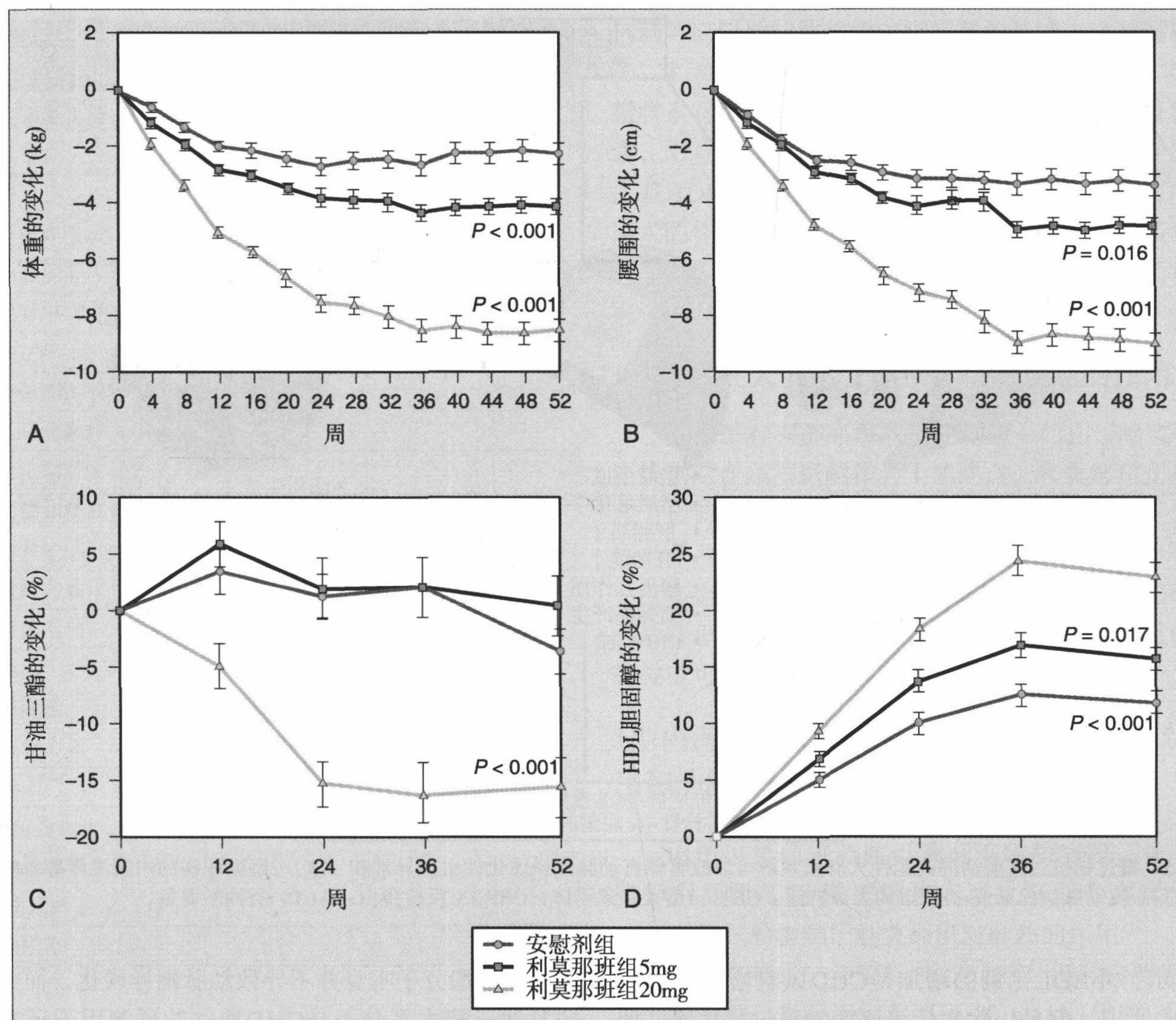


图28-4 在RIO脂质试验中，对超重或肥胖的血脂异常患者给予CB_1拮抗剂利莫那班治疗1年后对体重、腰围、血浆甘油三酯和HDL胆固醇的作用。(*From Ref. 90. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.*)

三酯水平并增加血浆HDL胆固醇浓度[91-93]。总之，利莫那班对甘油三酯、HDL胆固醇、胰岛素敏感性指数和脂联素的作用中有一半不能用单纯体重减轻幅度来解释[90-93]。此外，正在进行的两个试验应用CT测量肝脏脂肪和内脏脂肪的研究，包括[利莫那班对腹型肥胖患者血脂异常伴动脉硬化风险的干预研究（An International Study of Rimonabant in Dyslipidemia with Atherogenic Risk in Abdominally Obese Patients，ADAGIO）和应用CT扫描评估利莫那班对血脂和内脏肥胖的降低（Visceral Fat Reduction Assessed by CT-Scan on Rimonabant，VICTORIA）]，目标是验证对代谢风险标记物的独立于体重减轻的作用部分是由于内脏肥胖的选择性减少，并优于体重减轻的预测能力。例如，介入研究显示内脏肥胖患者体重减轻常伴有内脏脂肪组织选择性减少[94-98]。一般来说，初始内脏脂肪水平越多，在减轻体重的目标干预下，内脏脂肪也会相对减少越多。

1型内源性大麻素受体拮抗剂对低密度脂蛋白颗粒大小的作用

利莫那班被认为对LDL胆固醇水平没有或只有很少的作用（图28-6）[90,92,93]。由于腹部肥胖并非与增高的LDL胆固醇水平相关，而是与小LDL颗粒相关，所以这种作用缺乏并不令人吃惊[8]。而体重减轻和体育锻炼被认为可致LDL颗粒大小发生改变，不过LDL胆固醇水平并未发生重要变化[98-101]，其中RIO血脂试验观察到LDL颗粒大小的改变，支持LDL胆固醇水平的评估不能让临床医生认识到体重减轻或利莫那班治疗对腹部肥胖患者LDL质量的作用。已有前瞻性研



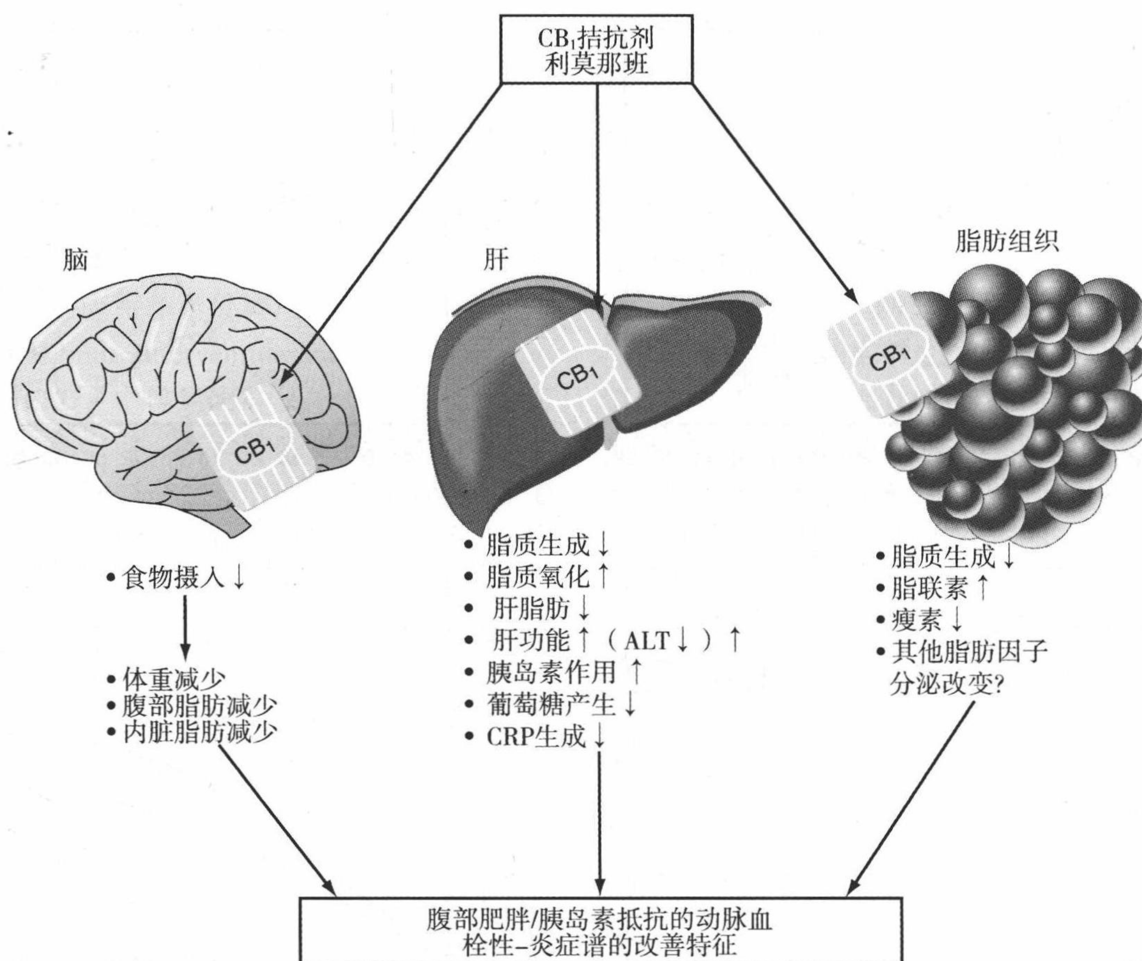


图28-5 概述拮抗过度激活的内源性大麻素系统可以改善伴有动脉粥样硬化性血脂异常和（或）2型糖尿病的内脏肥胖患者的胰岛素抵抗-促动脉血栓形成-炎症谱的大量特征。CB1，1型大麻素受体；CRP，C反应蛋白；ALT，谷丙转氨酶。

究显示，小LDL比例的增加是CHD风险增加的预测因子[56,102-104]。但是，除去传统危险因素包括甘油三酯和HDL胆固醇外，小LDL颗粒的升高是否预测CHD风险增加仍不确定。而且，尚无药物研究发现LDL颗粒大小增加是CHD一级或二级预防的治疗靶点。当控制甘油三酯和LDL胆固醇后发现，LDL颗粒大小并非是CHD的独立预测因子，这并不提示小LDL颗粒不促进动脉粥样硬化。例如，若干体外研究探讨了小LDL颗粒促动脉粥样硬化的机制（降低LDL受体亲和力，增加氧化敏感性等）[105]。最后在RIO项目中，除了利莫那班不能影响LDL胆固醇水平外，在降低甘油三酯和增加HDL胆固醇上，无论是否服用他汀治疗，均对CB1拮抗剂具有同样良好的耐受性[106]。因此，对于不能应用他汀治疗的患者，对腹型肥胖和代谢风险标记加用利莫那班治疗值得商榷。

1型内源性大麻素受体拮抗剂对甘油三酯水平的作用

腹型肥胖患者的血浆甘油三酯水平是升高的[4,7]。但甘油三酯分子本身并不导致动脉粥样硬化，而升高的甘油三酯水平是否是CHD独立的预测因子还有争论[107-109]。通过对于筛查代谢综合征包括大量致动脉血栓和与胰岛素抵抗相连的炎症异常的患者，高甘油三酯血症合并腹型肥胖具有很大程度的预测意义（图28-1）[61]。因此在RIO试验中，甘油三酯水平降低和腰围缩小提示，CB_1拮抗剂药物（如利莫那班）可以通过作用于代谢综合征的核心因素显著影响代谢综合征的代谢异常（图28-4）。这可能是强调内源性大麻素系统靶向治疗的最重要结果，而非关注单个标记物如HDL胆固醇，将其作为独立治疗靶点所产生的改变目前还不能转化为临床益处。

1型内源性大麻素受体拮抗剂对炎症的作用

相对于高甘油三酯、低HDL胆固醇等血脂异常状态的简单改善，利莫那班对CHD危险标记物的作用更多。因为腹型肥胖是CRP水平升高（炎症指标）最重要的相关因素[5,38]，应用利莫那班减少体重和腹部脂肪在理论上可以降低血浆CRP水平[37,110]。而且应用利莫



表28-1	1型大麻素受体拮抗剂利莫那班对人体测量和心脏代谢风险变量的作用
人体测量变量:	
体重↓	
腰围↓	
脂蛋白和脂质变量:	
HDL胆固醇↑	
胆固醇/HDL胆固醇比值↓	
甘油三酯↓	
载脂蛋白B/载脂蛋白A-1比值↓	
LDL峰值颗粒大小↑	
小LDL颗粒%↓	
葡萄糖和胰岛素变量:	
胰岛素敏感性（HOMA指数） ↑	
空腹胰岛素↓	
空腹葡萄糖↓	
HbA_{1c}↓	
炎症变量:	
脂联素↑	
瘦素↓	
C反应蛋白↓	
血流动力学变量:	
收缩压↓	
舒张压↓	

那班治疗的RIO-血脂研究给予了明确结果[90]。RIO-糖尿病试验也证实了CB_1拮抗剂对CRP的作用[92]。目前，上述结果可以用体重减轻和腹部脂肪减少来解释。

1型内源性大麻素受体拮抗剂对脂联素的作用

目前公认脂肪组织不仅用于存储和动员脂肪。它也是重要的内分泌器官。而过量腹部脂肪组织可导致炎症细胞因子产生增加的巨噬细胞浸润。其中，一些细胞因子（如TNF-α）对脂肪组织来源的细胞因子即脂联素的产生有重要作用[111]。脂联素是脂肪组织分泌的最重要的细胞因子，其血浆水平在内脏肥胖、2型糖尿病和CHD患者中显著降低[40,46,112]。在RIO血脂试验中，我们发现利莫那班治疗可以增加血浆脂联素水平[90]。不过，体重减轻的幅度可以部分解释治疗后脂联素水平的升高。但大部分脂联素水平的增加不能用体重减轻来解释，这与脂肪细胞表达CB1受体相一致[113]。另外，既往的动物研究数据显示，CB1受体拮抗剂可以降低脂肪组织中脂联素的基因表达和蛋白分泌，利莫那班可以促进脂肪细胞分泌脂联素[89]。因为脂联素有很多潜在重要的代谢作用（可能影响肝脏代谢，影响胰岛素信号通路，促进胰岛素敏感性并影响血浆HDL胆固醇水平的调控）[42,44]，药物对代谢危险因素的作用独立于体重减轻，其中利莫那班对脂联素水平的影响可能是其机制之一。这一假设目前正在研究中。

1型内源性大麻素受体拮抗剂对血压的作用

虽然没有利莫那班的Ⅲ期试验专门用于检测CB1拮抗剂对血压的影响作为Ⅰ期终点，利莫那班仍被发现可以降低血压[90,92]。因为患者组群并非高血压，血压的平均值只是适度降低。但对RIO-血脂试验中的中度高血压患者进行亚组分析后发现，利莫那班可以强效降低收缩压和舒张压[90]。和CRP一样，体重减轻的幅度可以完整解释利莫那班的降压作用。

1型内源性大麻素受体拮抗剂对肝脏脂肪和作用和功能

由于过量内脏脂肪可致肝脏脂肪沉积，伴有血脂异常的腹部超重/肥胖患者可见肝酶升高[114,115]。RIO-血脂试验检测了利莫那班对肝酶的作用[116]。

分别在基线、治疗后每3个月和1年时检测患者5种肝酶水平。当服用利莫那班 20 mg/d 1年时，患者的谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、谷草转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）和碱性磷酸酶降低的水平明显高于安慰剂对照组。1年后，安慰剂组患者ALT升高的幅度从基线时的12.5 %降低到10.2 %，而服用利莫那班 20 mg/d的患者从10.2 %降低到3.1 %（组间：$P<0.001$）[116]。其次，对照组和利莫那班 20 mg/d给药组的回归分析均显示体重变化与ALT变化相关。另外，在利莫那班20 mg/d组，腰围降低和ALT水平间存在相关，但在对照组却没有。因此，对于未经治疗的血脂异常的腹型肥胖/超重患者，给予利莫那班20 mg/d治疗可以降低ALT、AST和碱性磷酸酶水平。ALT是一种天然的脂肪性肝病的临床指标，应用利莫那班20mg/d后其降低和体重及腰围改变相关[117]。另一个近期完成的试验（ADAGIO-血脂）不仅证实了利莫那班可以改善肝功能，而且CT亚组分析发现CB_1受体拮抗剂可以促进内脏脂肪组织的减少和肝脏脂肪的动员[118]。

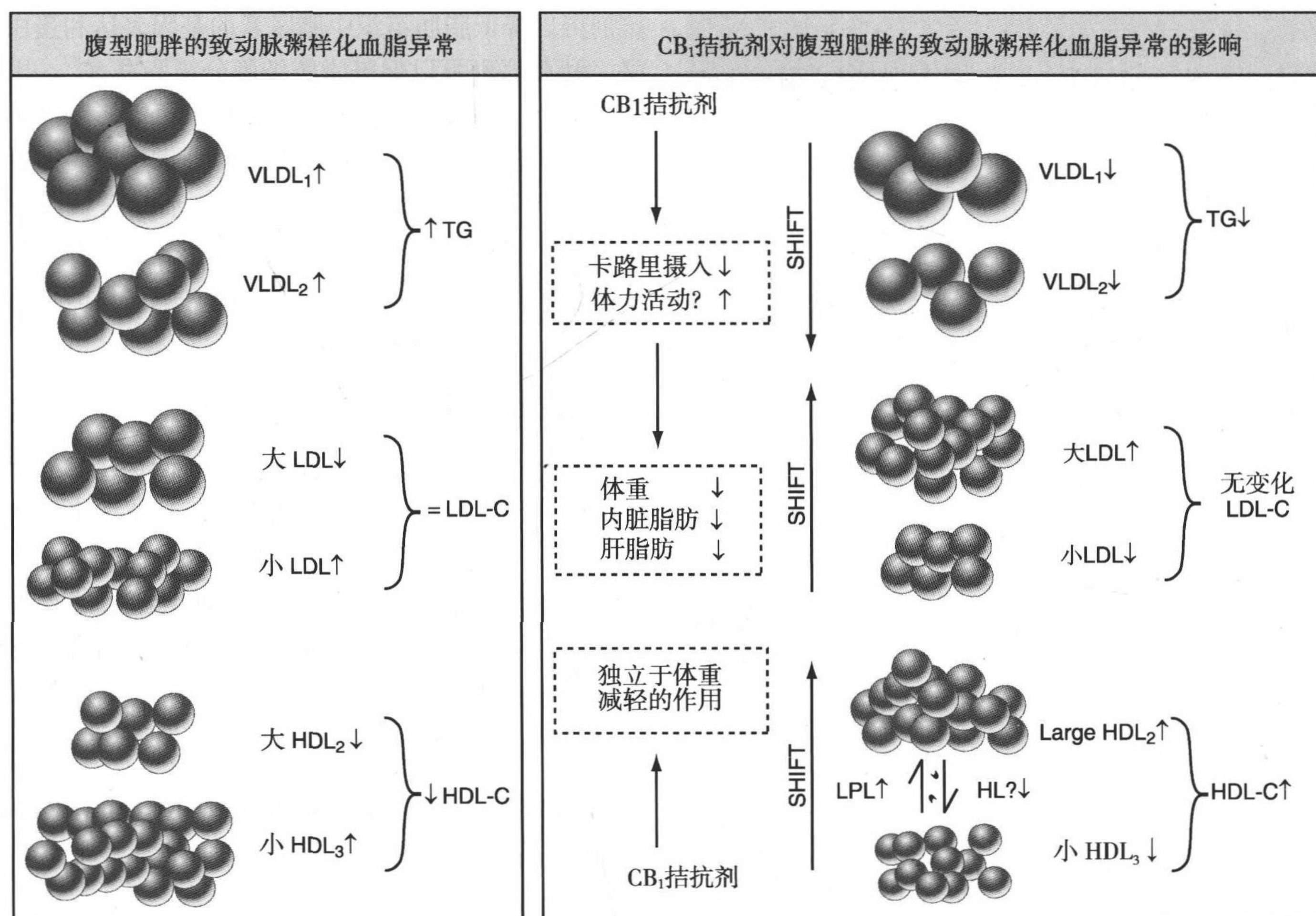


图28-6 内脏肥胖（腹腔内）患者（左图）的致动脉粥样化脂蛋白谱的示意图。由于富含TG的大极低密度脂蛋白$_1$（$VLDL_1$）颗粒产生过量，使内脏性肥胖、胰岛素抵抗患者空腹甘油三酯（TG）水平增加。内脏性肥胖患者的血浆低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平普遍处于正常水平，但由于这些患者常表现为缺乏胆固醇酯的小低密度脂蛋白（LDL）颗粒，临床医师常被误导。内脏性肥胖患者的血浆高密度脂蛋白（HDL）胆固醇水平也是降低的，特别是富含胆固醇酯的大HDL_2亚型，导致HDL颗粒体积降低。已提出两种机制可以解释CB_1拮抗剂利莫那班对血浆脂蛋白谱的改善作用：（1）体重减轻和腹部脂肪减少；（2）通过利莫那班对靶组织（如脂肪组织和肝）的特殊效应改善脂蛋白谱，且不依赖于体重减轻。例如，CB_1拮抗剂可以促进脂肪组织产生脂联素并降低肝脂蛋白生成，有利于利莫那班改善肝功能［降低谷丙转氨酶（ALT）］。利莫那班治疗不仅改变脂蛋白浓度也改变颗粒大小。最后，LDL颗粒大小的转化（增加）不能由无变化的LDL胆固醇浓度来解释。［注：VLDL（非常大）、LDL（中等）、HDL（小）颗粒的大小差异在简单的示图中并非合适的比例］。

利莫那班对脂蛋白和血脂的作用被低估了?

当检测利莫那班对血浆脂蛋白/血脂的作用时，需指明的十分重要的一点是这4个Ⅲ期试验的设计[90-93]。事实上，在这些研究中，试验前期要求患者每日卡路里摄入减至600 Cal，1个月后才进行基线检测。因此在RIO研究中，患者在试验前期体重减轻2 kg后才进行基线检测，而这一负性能量平衡已经使得血浆甘油三酯和HDL胆固醇水平减低。例如，我们知道积极减轻体重时HDL胆固醇水平倾向于下降，而一旦患者体重稳定，HDL胆固醇水平会增加[119]。因此，利莫那班对甘油三酯水平的绝对作用可能被低估，而利莫那班 20 mg/d治疗有增加HDL胆固醇的作用（20%～25%）可能被高估。但若不考虑基线水平，利莫那班对HDL胆固醇水平的作用同安慰剂相比还是强效的。不考虑基线HDL胆固醇水平，利莫那班20mg/d同安慰剂相比可以增加HDL胆固醇8%。但在患者遵循低卡路里后许多代谢指标也会很快得到改善（4个RIO Ⅲ期试验的1个月前期阶段出现的事实），因此需要恰当定量利莫那班对代谢风险参数的作用。另一个没有前期低卡路里饮食的试验（ADAGIO-血脂）专门用来适当定量利莫那班对代谢危险变量的作用。例如，ADAGIO-血脂试验结果明确了利莫那班的广泛作用，并于表28-1列出心脏代谢危险指标。而且，ADAGIO-血脂试验中CT亚组分析第一次证实利莫那班治疗可以显著降低内脏和肝脏脂肪[118]。



1型内源性大麻素受体拮抗剂利莫那班的代谢作用：优于其他增加高密度脂蛋白的药物

综前所述，所有利莫那班Ⅲ期试验显示CB_1拮抗剂升高HDL（图28-4），且其增加幅度高于体重减轻的幅度。除了利莫那班对腹型肥胖和相关代谢异常的强效作用外，只关注HDL升高作用来解释其对于CHD风险的益处是错误的（根据影像观察和CVD发病率/死亡率试验）。其他治疗方法（CETP抑制剂、烟酸）也可以提高HDL水平，并且优于利莫那班[75,120,121]。但是，还没有一种药物可以对腹型肥胖所致的大部分代谢问题产生有利的作用（包括胰岛素敏感性、血浆葡萄糖-胰岛素稳态和血压）。而应用CETP抑制剂托彻普升高HDL水平并不能降低CHD的发生率和死亡率[75]，提示根据既往机制单纯升高HDL，并非是正确的而且非治疗靶向。不幸的是，改善所有标记对恶性CHD事件风险作用的评估时，临床医生现在尚不能胜任。已经有试验来解决该问题。但CB1拮抗剂对CHD风险的影响（不用体重减轻解释代谢改善）很有可能与通过生活方式改善减轻体重和减少腹部肥胖等同重要。而且在CB1拮抗剂如利莫那班额外影响代谢的能力中，除减轻体重外，能否转化为CHD风险的降低仍是个推测，需要通过CHD不良终点事件的心脏代谢试验来检验。但是，通过这种新型药物的已知作用机制，对于患有内脏肥胖、异位肥胖沉积和高甘油三酯、低HDL胆固醇等致动脉粥样硬化性血脂异常的胰岛素抵抗或2型糖尿病患者，可以通过拮抗他们过于激活的内源性大麻素系统来获益。

致谢

Jean-Pierre Després的这篇文章得到了加拿大卫生研究院、加拿大糖尿病协会、加拿大心脏及中风基金会和魁北克心脏研究基金会的支持和授权。Després博士是心脏代谢风险国际协会的科学主任。该协会由赛诺菲·安万特公司向拉瓦尔大学提供的非限制性基金资助。

（李丽君　译）

参考文献

1. Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN: Health risk of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:111–138.
2. Bray GA: Complications of obesity. *Ann Intern Med* 1985;103:1052–1062.
3. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, et al: Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998;47:953–960.
4. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, et al: Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497–511.
5. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al: Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:961–967.
6. Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, et al: Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res* 2001;42:2007–2014.
7. Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, et al: Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992;41:826–834.
8. Tchernof A, Lamarche B, Prud'homme D, et al: The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629–637.
9. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
10. Reaven GM: Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473–486.
11. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, et al: Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:937–943.
12. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al: Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802–809.
13. Reaven GM: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1237–1247.
14. Ross R, Aru J, Freeman J, et al: Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E657–E663.
15. Ross R, Freeman J, Hudson R, et al: Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5044–5051.
16. Marette A, Mauriège P, Marcotte B, et al: Regional variation in adipose tissue insulin action and GLUT4 glucose transporter expression in severely obese premenopausal women. *Diabetologia* 1997;40:590–598.
17. Zierath JR, Livingston JN, Thorne A, et al: Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia* 1998;41:1343–1354.
18. Adeli K, Taghibiglou C, Van Iderstine SC, et al: Mechanisms of hepatic very low-density lipoprotein overproduction in insulin resistance. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:170–176.
19. Arner P: Free fatty acids—do they play a central role in type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* 2001;3(Suppl 1):S11–S19.
20. Després JP, Ferland M, Moorjani S, et al: Role of hepatic-triglyceride lipase activity in the association between intra-abdominal fat and plasma HDL cholesterol in obese women. *Arteriosclerosis* 1989;9:485–492.
21. Carr MC, Hokanson JE, Zambon A, et al: The contribution of intraabdominal fat to gender differences in hepatic lipase activity and low/high-density lipoprotein heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2831–2837.
22. Després JP: Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001;33:534–541.
23. Frayn KN: Visceral fat and insulin resistance—causative or correlative? *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1):S71–S77.
24. Miles JM, Jensen MD: Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005;28:2326–2328.
25. Jensen MD: Lipolysis: contribution from regional fat. *Annu Rev Nutr* 1997;17:127–139.
26. Després JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881–887.
27. Björntorp P: Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001;2:73–86.
28. Björntorp P: Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132–1143.
29. Rebuffe-Scrive M, Walsh UA, McEwen B, et al: Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav* 1992;52:583–590.
30. Bélanger C, Luu-The V, Dupont P, et al: Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res* 2002;34:737–745.



31. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, et al: Effects of sex steroid hormones on regional fat depots as assessed by magnetic resonance imaging in transsexuals. *Am J Physiol* 1999;276: E317–E325.
32. Elbers JM, Giltay EJ, Teerlink T, et al: Effects of sex steroids on components of the insulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:562–571.
33. Flier JS: The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell* 1995;80:15–18.
34. Juhan-Vague I, Alessi MC: Plasminogen activator inhibitor 1 and atherothrombosis. *Thromb Haemost* 1993;70:138–143.
35. Juhan-Vague I, Alessi MC: Regulation of fibrinolysis in the development of atherothrombosis: role of adipose tissue. *Thromb Haemost* 1999;82:832–836.
36. Juhan-Vague I, Morange P, Renucci JF, et al: Fibrinogen, obesity and insulin resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10: S25–S28.
37. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, et al: Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:564–569.
38. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, et al: Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1986–1991.
39. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al: C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972–978.
40. Côté M, Mauriège P, Bergeron J, et al: Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1434–1439.
41. Motoshima H, Wu X, Mahadev K, et al: Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315:264–271.
42. Ukkola O, Santaniemi M: Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002;80:696–702.
43. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, et al: Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:137–142.
44. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al: Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–1599.
45. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al: Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85–89.
46. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730–1737.
47. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al: Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006;114:623–629.
48. Lemieux I: Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:795–797.
49. Després JP: Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med* 2006;38:52–63.
50. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952–957.
51. Eschwège E, Richard JL, Thibult N, et al: Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris prospective study, ten years later. *Horm Metab Res* 1985;15:41–46.
52. Pyörälä K: Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 2: 1979;131–141.
53. Welborn TA, Wearne K: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979;2:154–160.
54. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Marks V, et al: Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations? The Caerphilly prospective study. *Br Heart J* 1994;71:293–296.
55. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al: Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Québec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273–278.
56. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, et al: Small dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69–75.
57. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, et al: Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men. The Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med* 2001;161:2685–2692.
58. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, et al: Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med* 2001;161:2474–2480.
59. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, et al: Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279: 1955–1961.
60. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, et al: Hypertriglyceridemic waist: A useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Ccardiol* 2007;23(suppl. B):23B–31B.
61. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al: Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapolipoprotein B, small dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179–184.
62. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
63. Després JP, Moorjani S, Ferland M, et al: Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women. Importance of intra-abdominal fat. *Arteriosclerosis* 1989;9:203–210.
64. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21–27.
65. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al: Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1114–1120.
66. Manninen V, Tenkanen L, Koshinen P, et al: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37–45.
67. Castelli WP: Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988;4:5A–10A.
68. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, et al: High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl):S11–S20.
69. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al: Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108–1113.
70. Després JP, Lemieux I, Dagenais GR, et al: HDL cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000;153:263–272.
71. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al: Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764–772.
72. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1977;62:707–714.
73. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, et al: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835–2838.
74. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al: Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:1620–1630.
75. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al: Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304–1316.
76. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.



77. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
78. Cota D, Marsicano G, Tschop M, et al: The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423–431.
79. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L: The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:771–784.
80. Horvath TL: Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J Clin Invest* 2003;112:323–326.
81. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946–1949.
82. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, et al: 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:89–97.
83. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al: International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:161–202.
84. Di Marzo V, Petrosino S: Endocannabinoids and the regulation of their levels in health and disease. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:129–140.
85. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al: Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410:822–825.
86. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, et al: Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002;136:550–557.
87. Bluher M, Engeli S, Kloting N, et al: Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes* 2006;55:3053–3060.
88. Côté M, Matias I, Lemieux I, et al: Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes Lond* 2007;31:692–699.
89. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, et al: The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003;63:908–914.
90. Després JP, Golay A, Sjöström L: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121–2134.
91. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761–775.
92. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, et al: Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660–1672.
93. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365: 1389–1397.
94. Paré A, Dumont M, Lemieux I, et al: Is the relationship between adipose tissue and waist girth altered by weight loss in obese men? *Obes Res* 2001;9:526–534.
95. Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, et al: Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 1999;48:839–847.
96. Després JP, Lamarche B: Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 1993;6:137–159.
97. Zamboni M, Armellini F, Turcato E, et al: Effect of weight loss on regional body fat distribution in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1993;58:29–34.
98. Leenen R, van der Kooy K, Deurenberg P, et al: Visceral fat accumulation in obese subjects: relation to energy expenditure and response to weight loss. *Am J Physiol* 1992;263: E913–E919.
99. Baumstark MW, Frey I, Berg A: Acute and delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins. II. Concentration and composition of low-density lipoprotein subfractions and very low-density lipoproteins. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;66:526–530.
100. Houmard JA, Bruno NJ, Bruner RK, et al: Effects of exercise training on the chemical composition of plasma LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994;14:325–330.
101. Williams PT, Krauss RM, Vranizan KM, et al: Effects of exercise-induced weight loss on low-density lipoprotein subfractions in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1989;9:623–632.
102. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, et al: Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2001;104:2295–2299.
103. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al: A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996;276:882–888.
104. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM: Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875–881.
105. Lamarche B, Lemieux I, Després JP: The small dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: Epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;25:199–211.
106. Després JP, Van Gaal L, Scheen AJ, et al: Rimonabant improves cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients irrespective of treatment with statins: pooled data from the RIO program. *Atheroscler* 2006;7:*suppl*:329.
107. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al: Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101:2777–2782.
108. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298: 299–308.
109. Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309–316.
110. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM: Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:968–970.
111. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796–1808.
112. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al: Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361: 226–228.
113. Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, et al: Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol* 2006;126:177–187.
114. Church TS, Kuk JL, Ross R, et al: Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2006;130: 2023–2030.
115. Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, et al: Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2006;189:198–205.
116. Després JP, Golay A, Sjöström L: Evidence that rimonabant has beneficial effects on liver enzymes in overweight/obese patients with dyslipidemia—RIO-Lipids Trial (abstract). *Circulation* 2006;114:II–223.
117. Marchesini G, Forlani G: NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 2002;35:497–499.
118. Després JP, Ross R, Boka G, et al: Rimonabant reduces both intra-abdominal adiposity and liver fat and improves cardiometabolic risk factors: The ADAGIO-Lipids trial. Presented at the 77th European Atherosclerosis Society Congress, Istanbul, 29 April 2008.
119. Dattilo AM, Kris-Etherton PM: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–328.
120. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
121. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–1298.

第 29 章

血脂异常的联合治疗

Michael H. Davidson

在美国，冠心病（coronary heart disease，CHD）死亡占年总心血管病死亡（870 000例）的52%[1]。强化风险降低的治疗旨在改善冠心病患者预后，降低再发事件，提高患者的生存质量。3 -羟基-3甲基辅酶A还原酶抑制剂（他汀类药物）降低低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）水平，改善血脂异常，用于冠心病的预防。但是，很多冠心病患者单纯用他汀类药物治疗不足以达到降低风险的目的，因此常需要联合治疗。本章内容回顾了血脂异常的联合治疗，重点强调了尽可能最大限度降低冠心病风险的观点。

联合治疗的原理

目前包括CHD患者在内，仅有少数患者的血脂能够达标。因此对于越来越多具有冠心病风险的患者，早期强化应用有效的降脂药物从而使血脂达标十分重要。目前已明确，血脂降至目标值（低密度脂蛋白胆固醇<70 mg/dl）以下对于慢性CHD患者有益（表29-1）。联合治疗增加了血脂达标的可能性，尤其是对于伴有残余风险的患者。有多种原因需要联合治疗以最终达到抑制内源性及外源性胆固醇合成途径的目的。这些原因包括：LDL不达标，非高密度脂蛋白（non-high-density lipoprotein，非HDL）不达标，大剂量他汀治疗的安全性及CHD患者尽管接受他汀治疗仍存在残余风险等。

低密度脂蛋白胆固醇不达标

降脂药是世界上处方量最大的药物之一，约2000万人在服用这类药物。他汀类药物已被广泛用于治疗血脂异常以降低冠心病风险。早期强化应用有效的降脂药物，对大多数患者血脂达标非常关键，并且联合治疗进一步增加了血脂达标的可能性。

他汀用于降低LDL水平，改善血脂异常。他汀还具有降低非LDL脂质的作用，包括降低甘油三酯（triglycerides，TGs）及增加高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇，这些作用均可降低心血管病风险[5,6]。其他具有显著降低非LDL作用的药物如贝特、烟酸，也可降低TGs，增加HDL，虽然其降低LDL的作用较弱但仍可减少CHD事件的发生[7]。尽管有如上治疗，仍有相当一部分CHD患者LDL未能达标。全国胆固醇教育计划成人治疗组Ⅲ（The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATPⅢ）指南指出，对于HDL胆固醇水平低下的高危患者，除降低LDL药物外，应考虑加用烟酸或贝特联合治疗[8]。其他广泛应用的调脂药包括贝特、烟酸、肠道活性药，如依折麦布（ezetimibe）和考来维仑。



表29-1 成人胆固醇教育计划Ⅲ血脂异常指南摘要

	LDL胆固醇目标（mg/dl）	非HDL胆固醇目标（mg/dl）（若TG≥200mg/dl）
低危：<2个危险因素*	<160	<190
中危：≥2个危险因素*，10年风险<10%	<130	<160
中高危：≥2危险因素*，10年风险=10%～20%	<130（可选择：<100）	<160
高危†：CHD或CHD等危症PAD、AAA、颈动脉疾病‡、糖尿病§ 10年风险>20%	<100	<130
极高危：CHD+其他危险因素：多项重要危险因素（尤其糖尿病§）、多项代谢综合征因素（尤其是高TG+高非HDL水平+低HDL水平）、严重的或控制差的危险因素（尤其是吸烟）、急性冠脉综合征（ACS）	<70（可选择）	<100（可选择）

*吸烟，高血压（≥140/90 mmHg或服用降压药），低高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C；<40mg/dl），早发冠心病家族史（CHD；男性一级亲属<55岁，女性一级亲属<65岁），年龄（男性≥45岁，女性≥55岁）；高HDL-C（≥60 mg/dl）是负性危险因素，危险因素总分减1。

†美国心脏病协会疾病控制及预防指南也包括伴有CRP>3mg/L的中危患者。美国肾病基金会指南建议1～4期慢性肾病的患者均应接受治疗，这些患者等同于成人胆固醇教育计划Ⅲ（ATPⅢ）分类中的高危患者。

‡短暂缺血发作、颈动脉源性卒中或颈动脉狭窄>50%

§美国糖尿病协会指南建议所有年龄在40岁及以上的2型糖尿病患者均应使LDL降低30%～40%，不论基线值是多少。

AAA，腹主动脉瘤；PAD，周围动脉疾病；TG，甘油三酯。

非高密度脂蛋白胆固醇不达标

许多CHD患者需应用他汀来降低LDL水平。NCEP ATP Ⅲ已获得大量证实高甘油三酯血症与CHD独立相关的证据，并在指南中明确非HDL胆固醇可作为高TG患者的二级靶向治疗[9]。这可能与某些富含TG脂蛋白的致动脉粥样硬化作用相关，特别是极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）及中间密度脂蛋白颗粒。这些“残余”脂蛋白的增加被证实具有促进小鼠动脉粥样硬化的作用[10]。有证据表明，以残余脂蛋白水平升高为特征的遗传性血脂异常与早发冠心病相关，而残余脂蛋白水平可以有力预测动脉粥样硬化的进展[9]。此外，观察研究及临床治疗试验均发现，同LDL胆固醇浓度相比，能够反映循环中致动脉粥样硬化颗粒总数（LDL+VLDL）含量的载脂蛋白B（apolipoprotein B，apoB）水平与CHD风险相关程度更高[11]。

目前认为，同LDL胆固醇相比，使非HDL胆固醇达标需要更加强化的治疗。在阿托伐他汀的降脂疗效和安全性研究（the Atorvastatin Cholesterol Efficacy and Safety Study，ACCESS）中，接受他汀治疗后，非HDL胆固醇达标的患者远低于LDL胆固醇达标者。例如，在阿托伐他汀治疗中，72%的患者LDL胆固醇水平≤100 mg/dl，相比之下，60%的患者非HDL胆固醇水平≤125 mg/dl（此值对应的患者比例相当于LDL胆固醇100 mg/dl所对应的患者比例）[12]。在LDL胆固醇达标后，可通过强化降低LDL胆固醇或VLDL胆固醇水平从而使非HDL胆固醇水平达标[13]。随着高甘油三酯血症发生率的增加，强化治疗使非HDL胆固醇达标将对CHD的治疗产生实质性的作用。

大剂量他汀的安全性

大剂量他汀的安全性需慎重考虑，其相关副作用主要是由于其细胞毒性所致，包括可引起致命性横纹肌溶解的骨骼肌坏死及肝酶持续升高。目前对横纹肌溶解的高度认识部分来自于西立伐他汀的临床经验（Baycol；Bayer Corp.，West Haven，CT），西立伐他汀产生致死性横纹肌溶解的知晓率是同期其他类他汀药物报道的80倍左右，特别是阿托伐他汀（Lipitor；Pfizer Inc.，New York，NY）、氟伐他汀（Lescol and Lescol XL；Novartis，East Hanover，NJ）、洛伐他汀（Mevacor；Merck & Co.，West Point，PA）、普伐他汀（Pravachol；Bristol-Myers Squibb，Princeton，NJ）及辛伐他汀（Zocor；Merck & Co）[14,15]。

虽然临床试验中对他汀所致肌肉副作用的报道



率很低，但极少临床试验能有足够的规模、随访时间及横纹肌溶解的检测设计。此外，不良事件的定义也存在差异。非致死性横纹肌溶解的定义是肌肉症状加肌酶升高超过正常上限的40倍。在目前最大的他汀治疗临床试验，即心脏保护研究（the Heart Protection Study）[16]中，接受辛伐他汀40 mg治疗的患者有5例（0.05%）发生非致死性横纹肌溶解，而安慰剂组有3例（0.03%）。虽然已批准的他汀剂量发生横纹肌溶解的绝对数量不高，但他汀的最佳建议量发生肌肉副作用的风险增加。因此，如何通过最佳他汀治疗进一步降低CHD的残余风险而不增加影响患者健康的不良事件仍是一个重要的临床挑战。

他汀治疗的残余风险

强效降低LDL胆固醇可以减少CHD极高危人群额外事件的发生，所以NCEP ATP Ⅲ推荐LDL水平的最佳治疗目标为≤70 mg/dl，非HDL水平的最佳治疗目标为≤100 mg/dl[17]。他汀降脂治疗可有效减少CHD患者的死亡及心肌梗死的发生。但仍有很多接受他汀降脂治疗的患者存在较高的残余风险。如何通过合理治疗降低CHD残余风险而无副作用产生是重要的临床挑战。对已接受最佳他汀治疗但事件发生率仍很高的患者，联合治疗显然是最合适的。除了生活方式的改变，在CHD中应用联合治疗是预防或延缓CHD及其危险因素发病率及相关死亡率的最佳方案。目前，对于合并高脂血症及糖尿病血脂异常的高危患者，推荐联合治疗预防CHD[12,18]。

考虑到他汀试验中特定亚群发生CHD事件的残余风险，联合治疗更适用于已接受最佳他汀降脂治疗但事件发生率仍很高的患者。最新NCEP ATP Ⅲ指南建议高危患者，即伴有多种主要危险因素、严重或控制较差的危险因素、多种代谢综合征表现或急性冠脉综合征的心血管病患者，最佳的LDL胆固醇达标值为≤70 mg/dl[8]。NCEP ATP Ⅲ指南推广的全国调查显示，75%的CHD患者属于“极高危”，只有18%的患者其LDL胆固醇水平≤70 mg/dl，只有4%的患者在TG≥200 mg/dl时LDL仍≤70 mg/dl，且非HDL≤100 mg/dl[19]。这些数据为强化他汀治疗以及可降低他汀残余风险的联合治疗提供了证据支持。

降低低密度脂蛋白胆固醇

他汀临床事件结果试验证实，降低LDL胆固醇能够显著改善心血管病的发病率及死亡率（表29-2）。LDL胆固醇与冠心病事件间存在线性相关，并有大量证据支持“越低越好”的假说。但即使LDL水平很低，部分高危患者仍有增高的残余风险。在新目标治疗（the Treating to New Targets，TNT）试验中，服用阿托伐他汀80 mg（LDL胆固醇平均值77 mg/dl）的患者心血管病发病率为28%，相比阿托伐他汀10mg治疗组33%的发病率（LDL胆固醇平均值为101mg/dl），风险相对下降了22%[25]。

他汀类药物中，氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀可使LDL胆固醇水平下降25%～35%，阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀可使LDL下降35%～45%[9,26,27]。双倍剂量的他汀可使LDL胆固醇水平再降低5%～7%，而非HDL下降比例较小[9,27]。加用第二种强化降脂药物能让LDL额外降低10%～20%。第二种药物可以是非药物制剂如黏性纤维或植物固醇[9,28,29]，也可以是其他药物，如胆固醇吸收抑制剂或胆汁酸螯合剂[30,31]。

若比较治疗LDL胆固醇的联合用药，贝特或烟酸虽对LDL胆固醇影响较小，但可通过降低VLDL来降低非HDL胆固醇[32]。

降低LDL胆固醇可有数种联合治疗方案。包括他汀联合依折麦布或他汀联合胆汁酸螯合剂。

他汀加依折麦布

联合他汀及依折麦布可强化降低LDL胆固醇，前者减少肝胆固醇合成并增加肝LDL受体活性，后者是选择性胆固醇吸收抑制剂，可抑制小肠刷状缘胆固醇的吸收来降低LDL胆固醇。数个随机临床试验也对他汀和依折麦布的联合治疗进行了评估，受试者为原发性高脂血症患者。依折麦布10mg联合辛伐他汀10mg可使LDL胆固醇水平下降44%，这与辛伐他汀80mg单独应用效果相当，依折麦布10 mg联用辛伐他汀10～80mg可使TG下降26%～31%，HDL上升8%～11%[33]。与此类似，与单药治疗相比，依折麦布10mg与阿托伐他汀10mg、20mg、40mg、80mg联合治疗可使LDL下降12%，HDL上升3%，TGs下降8%，C反应蛋白下降10%[34]。

一项研究比较了单独应用洛伐他汀10mg、20mg、40mg或依折麦布10mg以及联合依折麦布10mg和洛伐他汀10mg、20mg、40mg的治疗方案，结果显示相对于洛伐他汀单药治疗，联合治疗可使LDL胆固醇下降增加14%，HDL升高增加5%，TGs下



表29-2 主要他汀试验中糖尿病及高密度脂蛋白胆固醇基线水平对应的心血管事件风险

	无糖尿病		有糖尿病	
试验	他汀	安慰剂/对照	他汀	安慰剂/对照
HPS*[16]	19.8%	25.7%	33.4%	37.8%
CARE†[20]	19.6%	24.6%	28.7%	36.8%
LIPID*[21]	11.7%	15.2%	19.7%	22.8%
PROSPER*[22]	13.1%	16%	23.1%	18.4%
ASCOT*[23]	4.9%	8.7%	9.6%	11.4%
TNT‡[24]	7.8%§	9.7%¶	13.8%§	17.9%¶
	他汀组高HDL胆固醇	安慰剂组高HDL胆固醇	他汀组低HDL胆固醇	安慰剂组低HDL胆固醇
HPS*[16]	17%	20.9%	22.0%	29.9%
CARE/LIPID*¶[20, 21]	18.5%	22.4%	25%	30.8%
PROSPER*[22]	12.8%	11.6%	13%	19.3%

*冠心病死亡、非致命性心肌梗死、冠脉或非冠脉再血管化或卒中。

†冠心病死亡及非致命性心肌梗死。

‡冠心病死亡、非致命性心肌梗死、心肺复苏、致命性或非致命性卒中。

§80mg/d辛伐他汀。

¶10mg/d辛伐他汀。

ASCOT，安格鲁-斯堪的纳维亚冠状动脉结局研究[23]。CARE，胆固醇及再发事件研究[20]。HPS，心脏保护研究[16]。LIPID，普伐他汀对缺血性疾病的长期预防研究[21]。PROSPER，普伐他汀对存在危险因素老龄患者的前瞻性研究[22]。TNT，治疗新达标[24]。HDL，高密度脂蛋白。

降增加10%。根据他汀剂量的不同，联合依折麦布和洛伐他汀可使LDL胆固醇平均值下降33%～45%，TG浓度平均值下降19%～27%，HDL胆固醇平均水平升高8%～9%[35]。

同样的，相比普伐他汀单药治疗，联合依折麦布10mg及普伐他汀10mg、20mg、40mg可使LDL胆固醇及TGs水平下降更显著（$P<0.01$）。依据普伐他汀剂量不同，联合治疗可使LDL胆固醇下降34%～41%，TGs下降21%～23%，HDL升高7.8%～8.4%[36]。

他汀加胆酸螯合剂

胆汁酸螯合剂是一类用于降低LDL胆固醇水平的抗高脂血症药物。目前最为常用的非系统性作用的降脂药：考来烯胺及考来替泊，自1980年以来得到广泛应用并被证明安全、有效。包括诊所冠心病一级预防血脂研究[37]和家庭动脉粥样硬化治疗研究[38]在内的若干临床试验均已证实胆汁酸螯合剂的临床益处。由于口感差、依从性不佳以及其肠道副作用，特别是便秘，使得胆汁酸螯合剂临床应用困难。盐酸考来维仑因而成为此类药物中的首选。

盐酸考来维仑（Welchol；Sankyo Pharma Inc.，Parsippany，NJ）是一种非吸收的降脂药物，可单独应用或联合治疗降低高脂血症患者的LDL胆固醇水平。联合盐酸考来维仑与洛伐他汀[39]、辛伐他汀[40]或阿托伐他汀[41]治疗可显著降低高脂血症患者的LDL胆固醇水平。

低剂量盐酸考来维仑（2.3g）与洛伐他汀（10mg）联用可使原发性高脂血症患者LDL胆固醇水平下降34%（60mg/dl，$P<0.0001$），单用可使LDL下降32%（53mg/dl，$P<0.0001$）[39]。

与之相似，辛伐他汀10mg、20mg与盐酸考来维仑2.3g、3.8g联合治疗在所有治疗组中均可使LDL水平下降（$P<0.0001$）。联合治疗组可使LDL胆固醇平均值降低42%（−80mg/dl；同基线相比$P<0.0001$），远超过辛伐他汀10mg（−26%，−48mg/dl）或20mg（−34%，−61mg/dl），及盐酸考来维仑2.3g（−8%，−17mg/dl）或3.8g（−16%，−31mg/dl）单药治疗（$P<0.0001$）[41]。

一项附加研究结果显示，在所有治疗组中，联合盐酸考来维仑3.8g与阿托伐他汀10 mg或80mg/d可使LDL胆固醇水平下降12%～53%（$P<0.01$）。与单独应用盐酸考来维仑（12%）或低剂量阿托伐他汀（38%）相比，联合治疗能更显著降低LDL



胆固醇水平（48%）（$P<0.01$），但与阿托伐他汀80 mg/d（53%）效果相当。此外，所有治疗组中总胆固醇水平下降6%～39%，且HDL水平显著升高（$P<0.05$）[41]。

混合性血脂异常

降低非高密度脂蛋白胆固醇

NCEP ATP Ⅲ将非HDL胆固醇作为TG升高（≥200 mg/dl）患者的二级治疗靶目标。在各危险分层中，非HDL达标值较LDL达标值高30 mg/dl（表29-1），该设定基于Friedewald公式[42]，其中VLDL≈1/5 TG浓度。因TG正常值＜150 mg/dl，故将VLDL＜30mg/dl作为正常参考值。随着TG升高，非HDL胆固醇的含量受LDL下降影响。

非HDL胆固醇与apoB浓度相关性好，因此，非HDL胆固醇也是循环中致动脉粥样硬化颗粒总数的良好指标[12]。与此一致，人群研究显示，同LDL胆固醇相比，非HDL胆固醇预警心血管疾病[43, 44]及死亡风险[45]的能力更强。

他汀加贝特

贝特是一类重要的降脂药物。这类药物耐受性好且不易引起安全问题。过氧化物酶体增殖物激活受体-α（peroxisome proliferator-activated receptor-α，PPAR-α）介导其作用，临床试验中，贝特类降脂药可逆性的增加肌酐及半胱氨酸含量但不增加肾功能不全风险。对于混合性血脂异常的患者，联合应用贝特-他汀治疗可显著降低LDL胆固醇、TGs水平同时增加HDL胆固醇水平。

贝特类降脂药可轻度增加肌损害、胆石症和静脉血栓形成的风险（<0.1%）。临床试验中，若患者无高TG和（或）低HDL胆固醇，贝特类降脂药与非心血管死亡率增加相关。吉非贝奇应避免与他汀类药物联用。最好选择不会抑制他汀代谢的非诺贝特。医生建议在应用贝特类降脂药前检测血肌酐，并根据肾损伤程度调整药物剂量。一般无需常规监测血肌酐，但若患者临床上出现肌酐显著增加且除外其他可能原因后，应考虑停用贝特类降脂药或减低剂量[46]。

“辛伐他汀加非诺贝特治疗混合性高脂血症（the Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia，SAFARI）试验报道了辛伐他汀联合非诺贝特治疗对其他血脂成分的作用[47]。在混合性高脂血症（150 mg/dl≤空腹TG≤500 mg/dl，LDL>130 mg/dl）患者中，对比了辛伐他汀20 mg/d单药治疗与辛伐他汀20 mg/d和非诺贝特160 mg/d联合治疗的疗效。与单药治疗相比，联合治疗可使LDL胆固醇平均水平显著下降（分别为：25.8%，31.2%；$P<0.001$）。此外，与单药治疗相比，联合治疗使HDL胆固醇平均水平显著升高（分别为：9.7%，18.6%；$P<0.001$），且无任何药物相关的严重不良事件发生[47]。

他汀加烟酸

他汀-烟酸联合治疗可降低心血管残余风险。烟酸常与他汀联合用于混合性高脂血症患者，尤其是HDL胆固醇水平偏低而脂蛋白（a）水平偏高时。他汀治疗能使心血管事件减少约30%，而他汀与烟酸联合治疗可使心血管事件下降75%。这一显著差异表明，烟酸的其他作用，如降低TG、脂蛋白（a），升高HDL胆固醇均有益于心血管事件的下降。

他汀联合烟酸治疗是可行的方案，因为烟酸能够最有效地升高HDL水平。大量临床试验已证实此联合方案的安全性，并可有效抑制动脉粥样硬化的进程。大多数试验选择了速效烟酸或缓释烟酸（Niaspan；Abbott Laboratories，North Chicago，IL）。由于缓释烟酸与他汀联合应用安全性好，医生越来越有兴趣采用联合治疗从而最大限度降低高脂血症患者的风险。

正如“关于降胆固醇治疗疗效调查的动脉生物学（the Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol，ARBITER）试验”所示，对已知CHD和HDL胆固醇水平低下的患者，与他汀单药治疗相比，联合缓释烟酸与他汀治疗能使HDL胆固醇水平升高21%，并延缓动脉粥样硬化进程，后者可通过测量颈动脉内中膜厚度改变来评估[48]。

在HDL-动脉粥样硬化治疗研究（the HDL-Atherosclerosis Treatment Study，HATS）中，联合辛伐他汀（10～20 mg/d）和烟酸（2～4 g/d）治疗，相比安慰剂组，可使复合心血管事件（冠状动脉因素所致死亡、明确的心肌梗死或卒中或再血管化）风险下降90%（$P=0.03$）[49]。此外，辛伐他汀与烟酸联合治疗可使冠脉狭窄逆转0.4%，而其他治疗组，如抗氧化剂单药治疗组、辛伐他汀+烟酸+抗氧化剂组或安慰剂组



均出现冠脉病变进展（$P<0.001$）[50]。研究一致证实了烟酸联合他汀治疗具有升高HDL、降低TG及LDL的作用[51-54]。其他研究比较了他汀单药治疗与他汀-烟酸联合治疗后发现，他汀与烟酸对HDL胆固醇具有叠加作用。血管造影结果进一步支持他汀-烟酸联合治疗可有效延缓CHD进展[49]。

他汀加ω-3脂肪酸

ω-3脂肪酸，或鱼油，属于人体必需脂肪酸，能够抑制肝VLDL及TG合成，具体分子机制目前尚不明确。ω-3脂肪酸可显著降低高TG患者的TG水平，同时升高HDL胆固醇水平。饮食补充n-3多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFA）十二碳五烯酸（eicosapentaenoic acid，EPA）及二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA）能降低心梗后死亡、非致死性冠脉事件及卒中风险[55]。PUFAs已被证实能使严重高甘油三酯血症［TG>750 mg/dl（>8.7mmol/L）］患者的TG下降20%～30%，甚至50%[56,57]。在他汀与n-3 PUFAs联合治疗研究中，联合n-3PUFAs与普伐他汀40 mg/d[58]或辛伐他汀20 mg/d[59]可使LDL胆固醇下降13%～24%，TG下降27%～30%。同样，n-3PUFAs与阿托伐他汀10 mg联合治疗相比单药治疗，可使致密小LDL颗粒浓度显著下降，HDL胆固醇升高[60]。

高度纯化的药用ω-3脂肪酸海鱼油，每1g胶囊中含高浓度的EPA及DHA（分别为440mg、260mg，总共800mg EPA+DHA）及4mg（6IU）维生素E。连续服用6周至数年的ω-3脂肪酸海鱼油4粒/日，治疗高脂血症，可使血清TGs显著降低19%～55%。当深海鱼油与吉非贝奇或辛伐他汀联用时，可使TG分别再降低37%和46%。在近期一项评价辛伐他汀40mg/d与ω-3酸乙酯4g/d联合治疗的研究中，联合治疗所致非HDL胆固醇下降比例显著高于安慰剂加辛伐他汀组（分别为9.0%比2.2%，$P<0.0001$）。此外，联合治疗显著降低TG水平（29.5%）、VLDL胆固醇水平（27.5%），升高HDL胆固醇水平（3.4%），并降低总胆固醇/HDL胆固醇比例（9.6% vs. 安慰剂，$P\leqslant0.001$）[61]。

严重高甘油三酯血症

严重高甘油三酯血症通常是由于脂蛋白脂肪酶和血管酶的衰减或缺乏所致。血管酶能使乳糜颗粒降解为残粒，并释放TG成为游离脂肪酸以供能量利用及脂肪存储。一些情况下，严重类型的家族性异常β脂蛋白血症（Ⅲ型高脂血症）或VLDL过度生成（家族性高甘油三酯血症）可导致严重高甘油三酯血症。若总胆固醇>300mg/dl且TG浓度在500～1000mg/dl，则该患者可能存在遗传性血脂异常（Ⅲ型或家族性混合高脂血症）。

血清TG最初由apoB载脂蛋白携带，并被认为是CHD风险的预测因子[62]。空腹TG升高（≥200mg/dl）常表明血清VLDL颗粒增多，后者的胆固醇浓度与动脉粥样颗粒的数量相关[6]。根据NCEP ATP Ⅲ指南，他汀应作为高甘油三酯血症（200～499mg/dl）患者降低LDL及非HDL的一线药物。但是，他汀单药治疗常难以使非HDL达标。对于持续性高甘油三酯血症患者（≥200mg/dl），应选择在他汀治疗的同时加用降TG药物从而降低非HDL胆固醇[9]。

限制食物脂肪及碳水化合物摄入旨在降低乳糜颗粒及VLDL。若饮食控制失败，则应选择烟酸及贝特类药物治疗。贝特类药物适用于高TG和低HD L的原发性血脂异常。贝特联合烟酸及贝特联合ω-3均可用于治疗高甘油三酯血症。

低高密度脂蛋白

低血清HDL胆固醇一直被认为是CHD的独立危险因素。Framingham研究[63]及魁北克心血管研究[64]明确定义随着HDL胆固醇水平下降，风险逐渐升级。Framingham研究结果表明，HDL每下降20 mg/dl，CHD风险增加50%。其他研究包括火奴鲁鲁心脏研究[65]、以色列缺血性心脏病研究[66]、比利时校际营养及健康研究[67]及波兰-美国心血管病流行病学研究[68]等研究均表明，血清HDL胆固醇水平低下者易患CHD。

通常，改变生活方式可纠正导致HDL降低的常见原因，如体重超标、运动缺乏等。NCEP ATP Ⅲ指南指出治疗性生活方式的改变应作为升高HDL胆固醇水平的初始干预措施，包括饮食胆固醇摄入达标、应用植物甾醇及纤维素降低LDL胆固醇水平，注重总卡路里及运动来保持理想体重。此外如戒烟、减轻体重、有氧运动及适度饮酒也是提倡的。

当治疗性生活方式改变不能达到预期目标时，建议应用药物治疗低HDL胆固醇血症。NCEP ATP Ⅲ指南建议，对伴有低HDL胆固醇的高危患者，除了降LDL药物外需考虑联合治疗[9]。传统用于治疗低

HDL胆固醇的基本药物包括他汀、烟酸、贝特。

基于大型他汀终点试验研究（苏格兰西部冠状动脉预防研究、空军/德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究）结果，伴有高LDL及低HDL水平的患者均可从他汀治疗中显著获益。对于仅有低HDL胆固醇或低HDL胆固醇合并高LDL胆固醇的CHD或CHD等危患者，他汀应作为一线用药。

烟酸是升高HDL胆固醇最有效的药物，虽然其具体作用机制尚不明确，但烟酸能够减少apoB分泌，从而降低VLDL及LDL，增加apoA-Ⅰ，降低脂蛋白（a）。

贝特类药物是PPAR-α配体，可增加脂蛋白脂肪酶表达并降低apoC-Ⅲ表达，上述作用可导致富含TG颗粒的代谢增强。贝特还能同时增加apoA-Ⅰ和apo-AⅡ，净作用包括降低高甘油三酯血症并增加HDL胆固醇水平。所以，贝特类联合治疗可用于高甘油三酯血症伴HDL水平低下的患者。

联合治疗常用于HDL胆固醇低下的冠心病患者。方案包括他汀联合依折麦布、贝特类或烟酸。烟酸-他汀联合治疗是最常选择，因为烟酸增加HDL胆固醇水平的作用最为显著。当TG升高时，需联用贝特类药物。

抑制胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）是升高HDL胆固醇水平的新途径。CETP负责将HDL上的胆固醇酯转移至VLDL和LDL上，因此在胆固醇代谢中起关键作用。近期的临床研究质疑了至少一种CETP抑制剂如torcetrapib，其应用可升高血压且无减缓冠状动脉粥样硬化进展的作用。但其他CETP抑制剂仍在研制中。

其他升高HDL水平的新方法包括：输注apo-AⅠ变体如apo-A $Ⅰ_{Milano}$、去脂化HDL，口服apo-AⅠ类似物及转基因apo-A $Ⅰ_{Milano}$。其他能证明升高HDL可获益的新型治疗包括：可刺激胆固醇逆向转运的肝X核受体激动剂及法尼酯X受体激动剂，作用一种或多种PPAR-α，-δ，-γ受体的PPAR激动剂。

联合治疗的安全性

对于高血压及糖尿病，联合治疗已被广泛采用并被专家组所推荐，但对于血脂异常，临床实践中很少应用联合治疗。应用新型E技术的全国胆固醇教育计划评估（National Cholesterol Education Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology，NEPTUNE）调查Ⅱ显示，仅有5%的患者接受了联合治疗（图29-1 及29-2）。联合治疗所致不良事件是导致他汀和烟酸或贝特类药物不能在临床实践中广泛联合应用的主要原因之一。所有他汀类药物的标签均警示其与烟酸或贝特类药物的联合应用，亦陈述联合治疗的潜在受益应大于肌病增加的风险。对于烟酸与他汀联合治疗的担忧基于早前洛伐他汀联合大剂量烟酸（≥2.5g/d）所致肌病的报道。烟酸并不改变洛伐他汀的药代动力学，而单用过量烟酸可致肝毒性，因此，烟酸和他汀联合治疗之所以导致肌病风险增加，最有可能是烟酸毒性导致肝损害进而引起他汀药物清除的延迟。他汀药物所致肌病常与增加曲线下面积的因素相关，如剂量增加、甲状腺功能减退、肝肾功能损害及影响他汀类代谢的药物如P450 3A4细胞色素抑制剂。在无肝毒性的情况下，烟酸不增加他汀致肌病的危险，除先前2篇关于烟酸与他汀联用导致肌病的报道外，再无其他医学文献报道。

一份来自美国食品与药物管理局（Food and Drug Administration，FDA）不良事件报告系统（Adverse Event Reporting System，AERS）的他汀治疗评估表明，对比西立伐他汀停药前后显示，所有他汀类药物不良事件的报道均显著增加。报道分析显示瑞舒伐他汀相关不良事件的比例与其他他汀药物相似。每月报道率的分析表明瑞舒伐他汀相关的横纹肌溶解及肾衰竭在大量专注不良事件的媒体公开后明显增加。瑞舒伐他汀引进后不良事件报告模式与其他他汀药物相似，而西立伐他汀则与之不一样[69]。

FDA医学监测项目记录下的不良事件同样显示，他汀联合烟酸所致肌病的发生率较低[70]。与烟酸控释剂相比，烟酸缓释剂肝毒性发生率低，尽管记录了成百上千次与他汀药物的联合应用，但在AERS数据库中几乎没有相关的肌病报道。虽然并非最后结论，但AERS数据显示，与他汀联合应用时，烟酸缓释剂量达到2g/d仍是安全的。

关于贝特类药物的治疗，吉非贝奇联合他汀与非诺贝特联合他汀在安全性上存在显著的临床差异。在医学文献中，吉非贝奇联合他汀所致肌病至少有60例报道，而非诺贝特联合他汀只有2例。回顾FDA AERS数据，核对处方应用后显示，吉非贝奇联合他汀所致肌病的发生率是非诺贝特联合治疗的30倍。西立伐他汀联合吉非贝奇所致横纹肌溶解的发生率是他汀单药治疗的4000倍，大量死亡病例的报道促使西立伐他汀从全球市场上撤销。数个管理式医



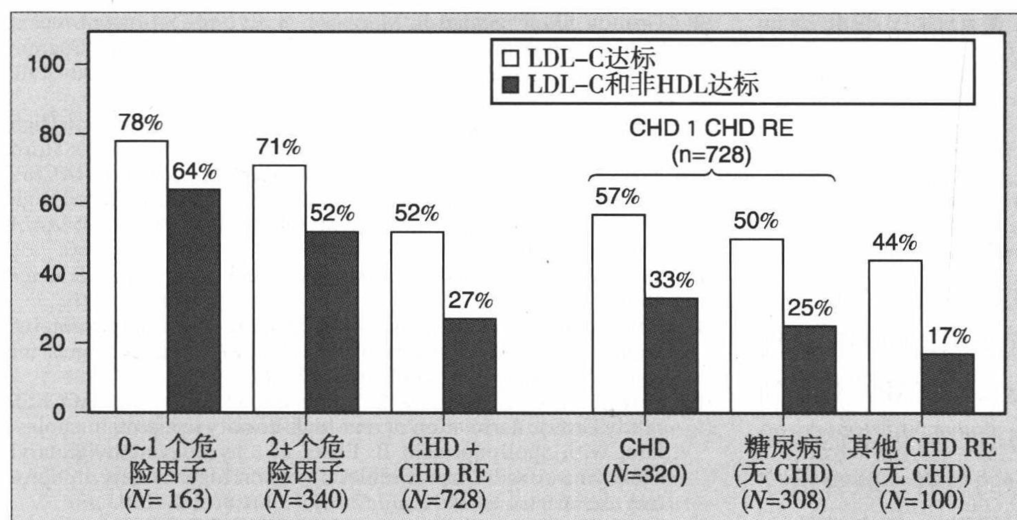


图29-1 甘油三酯≥200mg/dl的患者根据风险等级不同，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和非高密度脂蛋白胆固醇（非HDL-C）治疗达标的比例。(*Adapted from Ref. 19, with permission.*) CHD，冠心病；RE，等危症。

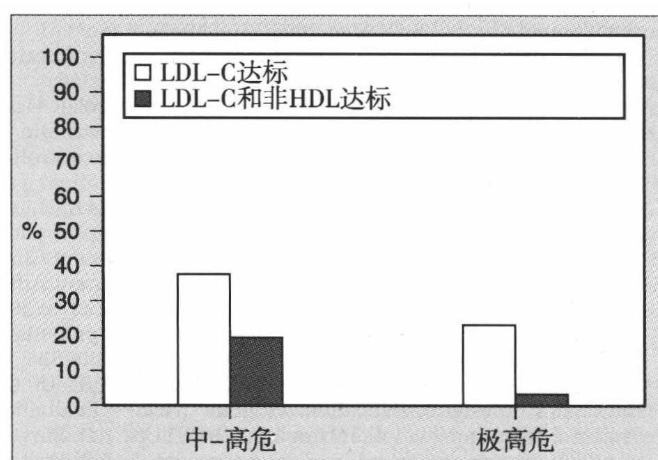


图29-2 应用新型E技术的全国胆固醇教育项目评估（NEPTUNE）调查II中，甘油三酯超过≥200 mg/dl的患者的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、联合LDL胆固醇和非高密度脂蛋白胆固醇（非HDL-C）达标的比例。(*Adapted from Ref. 19, with permission.*)

疗保健处方和住院事件数据库的分析显示，联合西立伐他汀和吉非贝奇治疗后出现横纹肌溶解的患者中至少有1/10需住院治疗。当西立伐他汀从市场上撤销时，在脂质与糖尿病研究[73]（2×2影响因子设计）停止前有超过2000例糖尿病患者（超过1000例患者服药超过12周）采用西立伐他汀联合非诺贝特或者安慰剂治疗。在西伐他汀与非诺贝特联合治疗的患者中无肌病个例报道。一项对退伍军人管理数据的评估，共持续2年（2002-10-1至2003-9-30），有93 677例病人接受吉非贝奇与他汀联合治疗，有1830例病人接受非诺贝奇与他汀联合治疗。2年评估期中，在93 677例联合吉非贝奇和任意一种他汀药物治疗的病人中，有149例发生横纹肌溶解或畸形肾小管坏死，发生率为0.16%，在1830例联合非诺贝特与任意他汀药物治疗的病人中，无横纹肌溶解或急性肾小管坏死的报道[8]。因此，AERS的数据及脂质与糖尿病研究都支持，同吉非贝奇相比，非诺贝特与他汀药物联用有更好的安全性。吉非贝奇联合他汀药物增加肌病风险的原因，最有可能是两种贝特类药物的药代动力学差异。脂溶性他汀药物通过细胞色素P450酶水解后增加水溶性再经肾排泄，葡萄糖苷化为次要代谢途径。吉非贝奇利用的葡萄糖苷化酶族与他汀药物相同，而非诺贝特则不同。这是吉非贝奇联用后显著增加血液中的他汀水平的原因，而非诺贝特联用对血液中的他汀水平无显著影响。吉非贝奇还是细胞色素P450 2C8（CYP2C8）的强效抑制剂，而这也是西立伐他汀的代谢途径。吉非贝奇与西立伐他汀联用后曲线下面积显著增加，这可能与CYP2C8及葡萄糖苷化酶的协同作用相关。罗格列酮及瑞格列奈同样通过CYP2C8代谢，吉非贝奇与之联用后显著增加其血浆浓度，非诺贝特则无影响。因此吉非贝奇不仅在与他汀药物联合治疗中存在问题，与利用CYP2C8途径代谢的抗糖尿病药物的联合也存在问题。糖尿病人中，他汀治疗获益已被证实，但仍有很高的残余风险，如果必要的话，联合非诺贝特是进一步改善脂质谱以及避免吉非贝奇治疗所致副作用的最佳治疗方案。控制糖尿病心血管危险行动（The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes，ACCORD）试验已经着手评估对服用辛伐他汀的患者增加非诺贝特的强化临床获益，对低HDL/高甘油三酯代谢综合征给予动脉血栓治疗及全球健康影响（Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Tri-glycerides and Impact on Global Health Outcomes，AIM-HIGH）试



验将评估在CHD及代谢综合征患者中应用烟酸增加HDL胆固醇水平的可能临床益处[74]。

小结

联合治疗可进一步改善脂质谱，应用于治疗未达标的高危患者。2003年的NEPTUNE Ⅱ[19]中联合治疗的普及率为9.6%与20世纪90年代脂质治疗评估计划（Lipid Treatment Assessment Project，L-TAP）观察到的10.2%无差别。不论是他汀药物治疗后仍未达标的患者，或为达标需要强化降脂治疗的患者，联合治疗都是必要的。胆汁酸螯合剂（考来烯胺、考来替泊、考来维纶盐酸盐）、烟酸（缓释剂）及依折麦布能使LDL降低15%～20%，具体取决于剂量的不同。3倍剂量的他汀才能使LDL降低15%～20%。他汀剂量每次加倍，能使LDL水平进一步降低约6%。联合上述药物对LDL的降低作用等同于或优于最大剂量的他汀治疗。成功利用联合治疗可使降脂治疗的安全性最大化。

吉非贝奇联合他汀治疗增加肌病危险的历史可能会影响联合治疗的应用。但是，其他调脂药物，如胆汁酸螯合剂、缓释烟酸、依折麦布和非诺贝特与他汀无药代动力学影响，因此增加他汀相关副作用的危险性很低。这些药物与他汀联合治疗的安全性的改善可开拓临床试验新领域，即评估联合治疗对降低CHD风险的潜在临床获益。

（郭丹杰　译）

参考文献

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al: Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69–e171.
2. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
3. National Kidney Foundation: Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(suppl 3):S39–S58.
4. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes—2007. *Diabetes Care* 2007;30:S4–S41.
5. Gotto AM JR, Whitney E, Stein EA, et al: Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101:477–484.
6. Stein EA, Lane M, Saskarzewski P: Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81:66B–69B.
7. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, Stroes ESG: Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:185–197.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
10. Breslow JL: Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996;272:685–688.
11. Sniderman AD, Furberg CK, Keech A, et al: Apolipoproteins versus lipids as indicators of coronary risk and as targets for statin therapy. *Lancet* 2003;361:777–780.
12. Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, et al; for the ACCESS Study Group: correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: Effect of 5-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2001;88:265–269.
13. Maki CK, Galant R, Davidson MH: Non-high-density lipoprotein cholesterol: the forgotten therapeutic target. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):59K–64K.
14. Staffa JA, Chang J, Green L: Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539–540.
15. Davidson MH: Controversy surrounding the safety of cerivastatin. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:207–212.
16. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: National Heart, Lung, and Blood Institute. American College of Cardiology Foundation. American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
18. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(suppl):S83–S86.
19. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, et al: Results of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II Survey: implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol* 2005;96:556–563.
20. Sacks FM, Rouleau JL, Moye LA, et al: Baseline characteristics in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trail of secondary prevention in patients with average serum cholesterol levels. *Am J Cardiol* 1995;75:621–623.
21. Lipid Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
22. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
23. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al; for the ASCOT Investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
24. Shepherd J, Barter P, Cermena R, et al; for the Treating to New Targets Investigators: Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1220–1226.
25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators: intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
26. Davidson M, Ma P, Stein EA, et al: Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;89:268–275.
27. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al; for the STELLAR Study Group: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin

versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152–160.
28. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al; Stresa Workshop Participants: Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965–978.
29. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A: Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005;165:1161–1166.
30. Davidson MH: The use of colesevelam hydrochloride in the treatment of dyslipidemia: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2569–2578.
31. Davidson MH, Toth PP: Combination therapy in the management of complex dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2004;15: 423–431.
32. Davidson MH: Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl): 50K–60K.
33. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125–2134.
34. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2003;107:2409–2415.
35. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al; Ezetimibe Study Group: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418–424.
36. Melani L, Mills R, Hassman D, et al; Ezetimibe Study Group: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717–728.
37. The Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351–364.
38. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–1298.
39. Davidson MH, Toth P, Weiss S, et al: Low-dose combination therapy with colesevelam hydrochloride and lovastatin effectively decreases low-density lipoprotein cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2001;24:467–474.
40. Knapp HH, Schrott H, Ma P, et al: Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001;110:352–360.
41. Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, et al: Coadministration of colesevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis* 2001;158:407–416.
42. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
43. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al: Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:16–23.
44. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al: Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004;110:2824–2830.
45. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al: Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413–1419.
46. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA: Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99: 3C–18C.
47. Grundy SM, Vega LG, Yuan Z, et al: Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–468.
48. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al: Arterial Biology for Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–3517.
49. Brown B, Brockenbrough A, Zhao X-Q, et al: Very intensive lipid therapy with lovastatin, niacin, and colestipol for prevention of death and myocardial infarction: a 10-year Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) follow-up [abstract 3341]. *Circulation* 1998;98:I-635.
50. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
51. Yim BT, Chong PH: Niacin-ER and lovastatin treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Ann Pharmacother* 2003;37:106–115.
52. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al: Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672–678.
53. Hunninghake DB, McGovern ME, Koren M, et al: A dose-ranging study of a new, once-daily, dual-component drug product containing niacin extended-release and lovastatin. *Clin Cardiol* 2003;26:112–118.
54. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, et al: Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the Advicor Versus Other Cholesterol-modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003;91:667–672.
55. GISSI-Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447–455.
56. O'Keefe JH, Harria WS: From inuit to implementation: omega-3 fatty acids come of age. *Mayo Clin Proc* 2000;75:607–614.
57. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al: Safety and efficacy of omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997;4:385–391.
58. Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR: Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1755–1762.
59. Nordoy A, Bonaa KH, Niilsen H, et al: Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998;243:163–170.
60. Nordoy A, Hansen JB, Brox J, Svensson B: Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutrition Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:7–16.
61. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al: Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/day to simvastatin 40 mg/day in hypertriglyceridemic patients: An 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354–1367.
62. Autsin M, Hokanson J, Edwards K: Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B–12B.
63. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PF, et al: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835–2838.
64. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, et al: HDL cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 2000;153:263–272.
65. Austin M, Rodriguez B, McKnight B, et al: Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol* 2000;86:412–416.
66. Goldbourt U, Medalie J: High-density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary heart disease: the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Am J Epidemiol* 1979;109:296–308.
67. Backer G, Bacquer D, Kornitzer M: Epidemiological aspects of high-density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis* 1998;137: S1–S6.
68. Rywik S, Manolio T, Pajak A, et al: Association of lipids and lipoprotein level with total mortality and mortality caused by cardiovascular and cancer diseases (Poland and United States Collaborative Study on Cardiovascular Epidemiology). *Am J Cardiol* 1999;84:540–548.
69. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A: Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;97(suppl):32C–43C.
70. Alsheikh-Ali AA, Karas RH: Increases in HDL cholesterol are the strongest predictors of risk reduction in lipid intervention trials [abstract 3754]. *Circulation* 2004;110(suppl):III-813.
71. Jones PH, Davidson MH: Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;1:120–122.





72. Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH: Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol* 2004;94:935–938.
73. Lipids in Diabetes Study (LDS): Combination statin and fibrate therapy in type 2 diabetes: results from the Lipids in Diabetes Study. *Diabetes* 2003;52:1:A74.
74. Davidson MH: Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):3K–13K.
75. Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S: The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459–467.

第 30 章

低密度脂蛋白血浆分离

Patrick M. Moriarty

引言

家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）是一个临床综合征，特征表现是血浆低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇增高、黄色瘤和早期心血管系统疾病（cardiovascular disease，CVD）的风险增高。FH是一种最常见的单基因异常，发病率为1：500（全世界每千万人口）。这些患者对饮食和联合药物治疗无效，需要交替使用清除血浆低密度脂蛋白的治疗方法。这种体外清除这些致病脂蛋白的方法，称为LDL血浆分离。

血浆分离历史

弃去血液，最初起源于公元前1000年的埃及，一直持续到19世纪末，是一种从体内去除不好体液的方法[1]。血浆分离（希腊语为“除去”）是指血液通过机器将基本成分（红细胞、血浆和血浆蛋白）分离并被从体内移除的一个体外过程。这种技术在1914年[2]得以发展，但直到第二次世界大战才在医疗领域得以接受，这是因为当时需要大量的血浆，血浆置换可能用于治疗、阻止或减轻疾病的症状。

共有两种主要类型的血浆置换装置：离心型和膜分离型。离心型血浆分离（血浆置换）是血液在一个腔室中旋转，因离心力将重的成分从轻的成分中分离，结果红细胞分离在下面，血浆在上面，白细胞在中间（图30-1）。其中，非选择性离心技术结果是弃去血浆及用供者的血浆或含蛋白如白蛋白的盐水替代。膜型血浆分离发展于1978年[3]，是用半选择性或特殊的血浆-细胞分离技术，如过滤、吸收或沉淀的方法。

血浆分离技术首次应用于治疗家族性高胆固醇血症（FH）患者是在1967年[4]，由de Gennes等发表的一个病例。1975年，Thompson等证实血浆置换对于FH患者可减轻心绞痛症状和组织胆固醇进入血浆[5]。后在1980年，Thompson等证实和未治疗的FH同胞相比，对FH患者长期（2～3年）血浆置换治疗，可解决黄色瘤和稳定主动脉冠状动脉损伤[6]。因此，1980年是先进的血浆分离技术开始应用于特异血浆胆固醇清除标志性的一年。

低密度脂蛋白血浆分离系统

目前商业上有五种不同特异或半选择性LDL血浆分离系统：①膜分离滤过（图30-2）；②免疫吸附（IA；Plasmaselect，Teterrow，Germany）（图30-3）；③肝素介导的体外LDL沉淀（HELP；Melsungen，Germany）（图30-4）；④硫酸右旋糖LDL吸附（DSA；Liposorber LA-15 system；Kaneka，Osaka，Japan）（图30-5）；⑤血液灌流（直接吸附



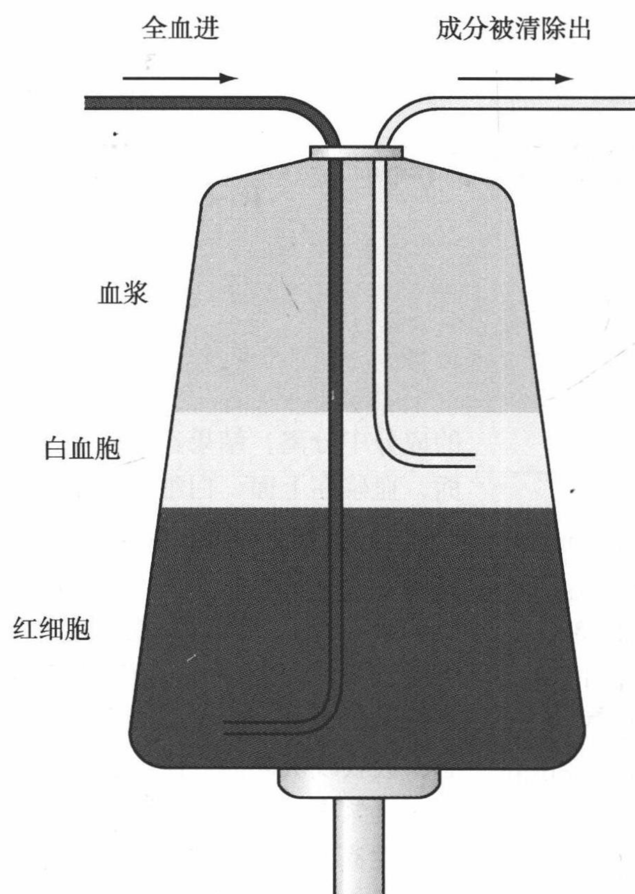


图30-1 离心型血浆分离（血浆置换）。

脂蛋白 [DALI]；Fresenius，St. Wendel，Germany)（图30-6）。前四个方法需要从红细胞内分离血浆，而血液灌流可以从全血中直接吸附脂蛋白。

为达到抗凝，除了DALI系统，肝素首剂后用枸橼酸抗凝，所有五种方法都要以肝素首剂（2000～4000 IU)，然后以1500 IU/h维持。所有这些治疗都需要外周前臂的静脉通路（16～18G穿刺针），或偶尔患者需要安置动静脉内瘘。血流量每分钟40～100ml，一个疗程可以处理2000～10000ml血浆（血液灌流为6000ml全血）。在治疗过程中，一次仅300～600ml血浆或血液在体外。依据血脂基线水平或治疗反应，每次治疗持续2～4h（1.5～3h的患者治疗时间和1h护士在治疗前、后的准备时间)，可每周1次、每2周1次或间隔更长时间。

膜滤过

1980年Agishi等发展了双膜滤过法（串联滤过）血浆分离技术[7]。这是基于颗粒的大小和几何学性质，半选择性清除致动脉粥样硬化脂蛋白的过程。该系统包括2个不同孔径的中空滤器。第一个滤器从全血中分离血浆。血浆和直径小于15nm的蛋白［白蛋白、高密度脂蛋白（HDL）胆固醇和免疫球蛋白］从第二个滤器的孔中滤过，然后和血球一起回到患者体内。有时候，低温成型的人工膜在第二个透析器得到发展，减小了孔径，保留了小分子蛋白。近来研发的像加温血浆技术、加入新的脂质滤过膜（Lipidfilter EC-50；Asahi Medical，Tokyo，Japan）和应用滤过机（Octo Nova，Diamed；Cologne，Germany）等的发展减少了非特异性蛋白的丢失。

免疫吸附

1981年Stoffel等首先发展了LDL血浆分离置换系统，以清除特异的包含载脂蛋白（apolipoprotein，apo） B的脂蛋白[8]。该装置包括两个加上多克隆羊载脂蛋白B-100抗体的琼脂糖凝胶柱[9]。在一个吸附周期

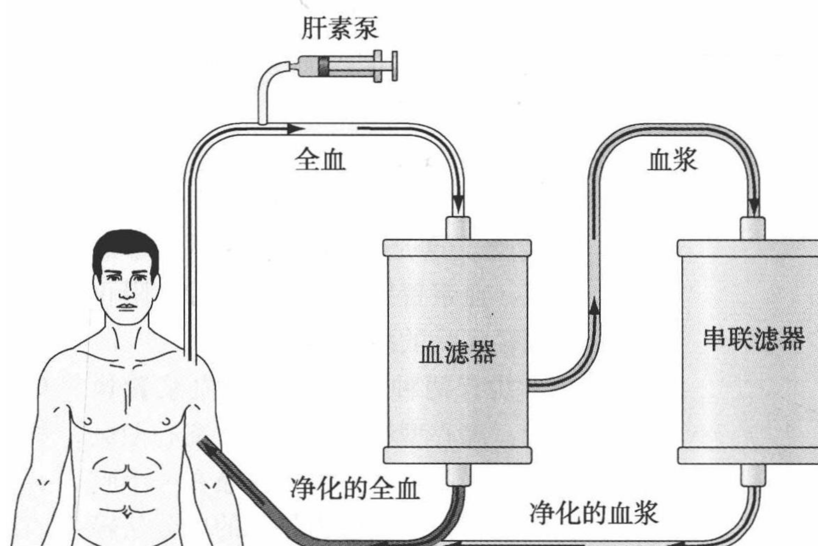


图30-2 膜型分离滤过。

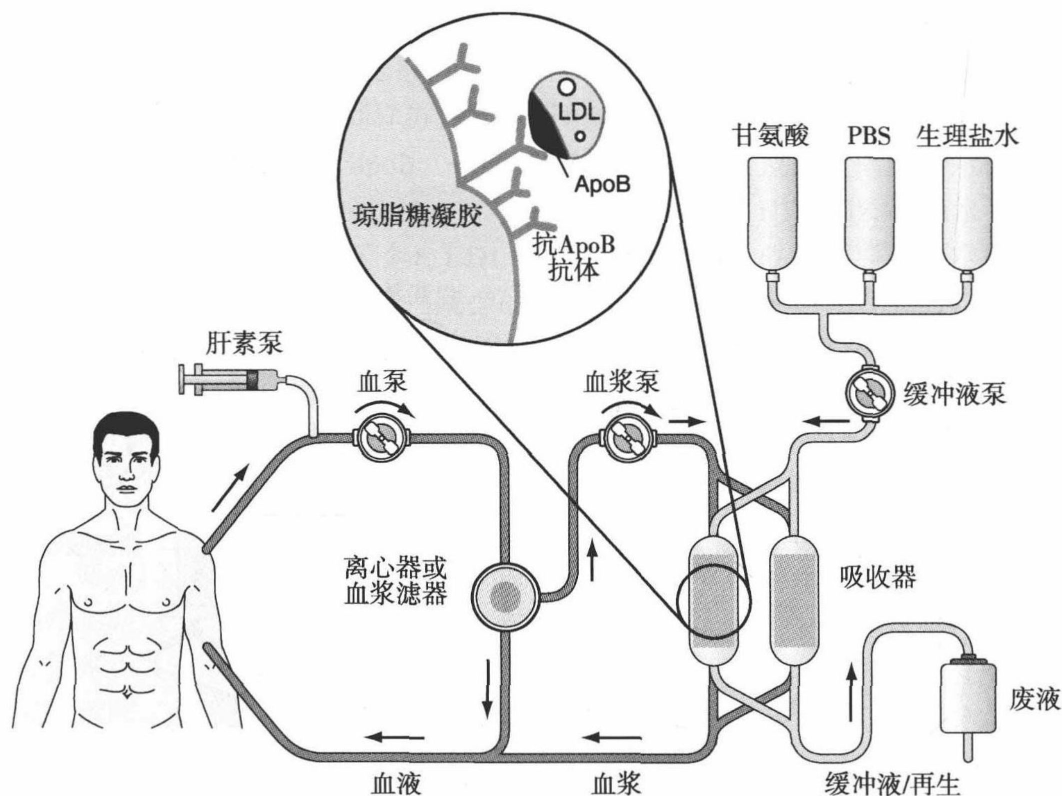


图30-3 免疫吸附。

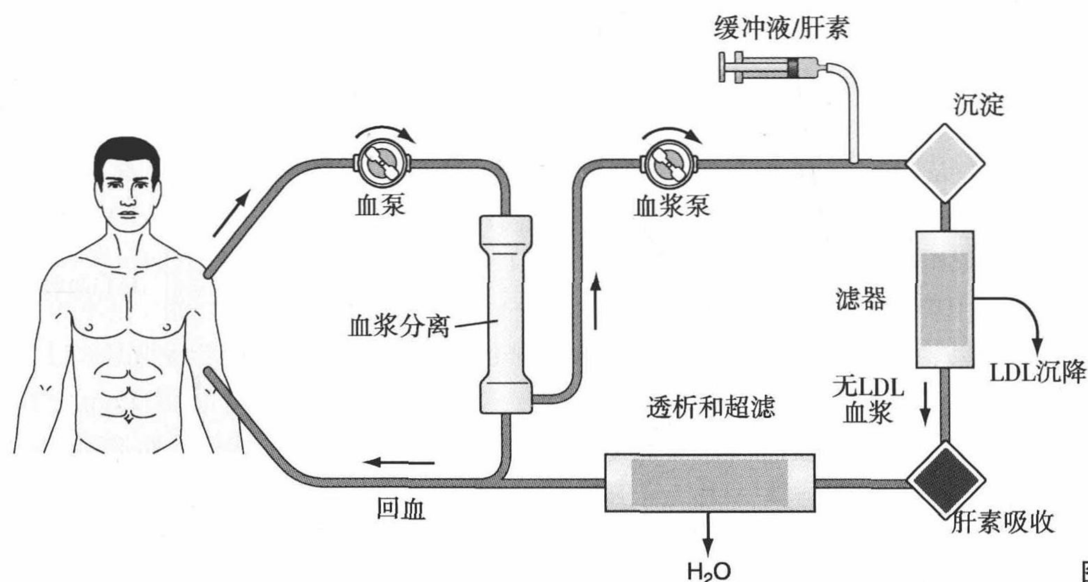


图30-4 肝素诱导体外LDL沉降。

（共6个循环），1000ml血浆通过一个柱子，另一个柱子由甘油缓冲液（pH 2.8）再生，并用生理盐水冲洗。柱子能被清洁、储存、再复用达60次。另一个免疫吸附变化是Procard （Moscow，Russia）系统，用羊抗脂蛋白a抗体 {lipoprotein（a），[Lp（a）]} 特异性清除Lp（a）[10]。最近，发展了纤维蛋白原吸附系统（Rheosorb）以减少血浆、血液黏度和提高微脉管的血流[11]，柱子的抗体换为和纤维蛋白原有高亲和力的特异性肽。

肝素介导的体外低密度脂蛋白沉淀

1983年，Wieland 和 Seidel介绍了 HELP Secura系统[12]。血浆经分离后，血浆和包含100U/ml肝素的0.3M 醋酸缓冲液（pH 4.8）1：1混合。当血浆缓冲液达到接近pH 5.2时肝素和LDL发生沉淀。这特异性清除脂蛋白的机制是因为负电荷的肝素和正电荷的LDL胆固醇apoB、极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）和Lp（a）沉淀。HDL胆固醇因为含有阴性电荷的膜[13]，正常从沉淀过程中剩下。对

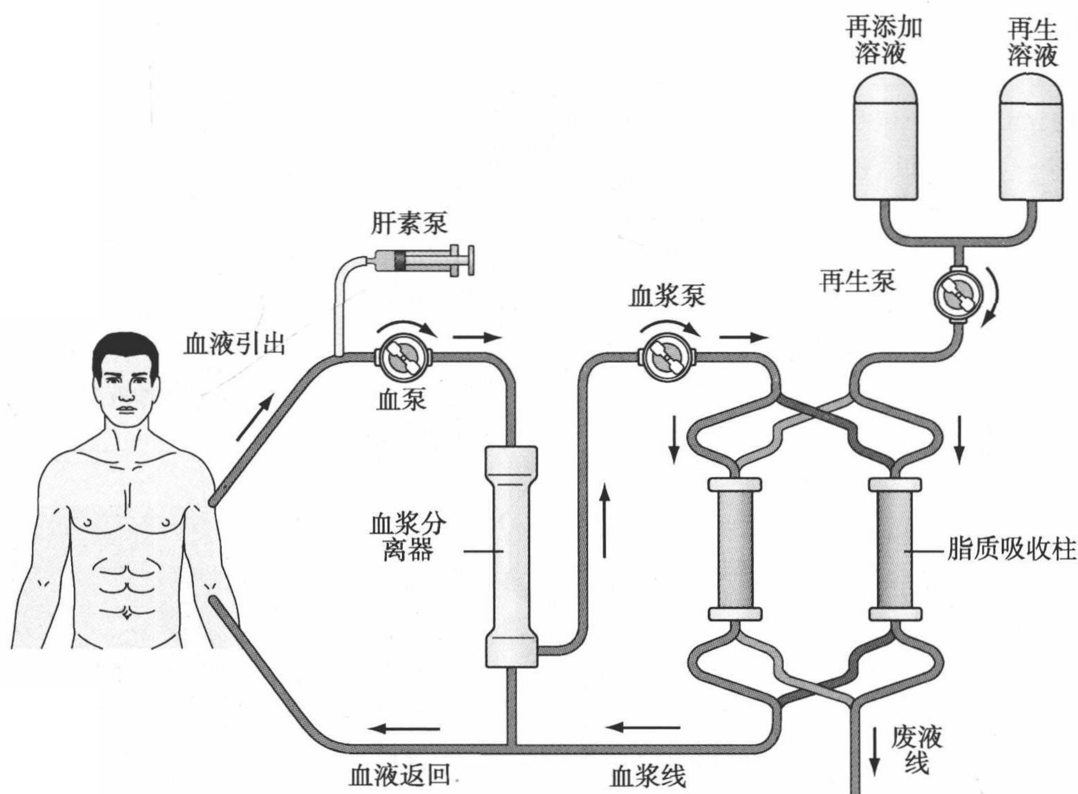


图30-5 硫酸右旋糖酐LDL吸附。

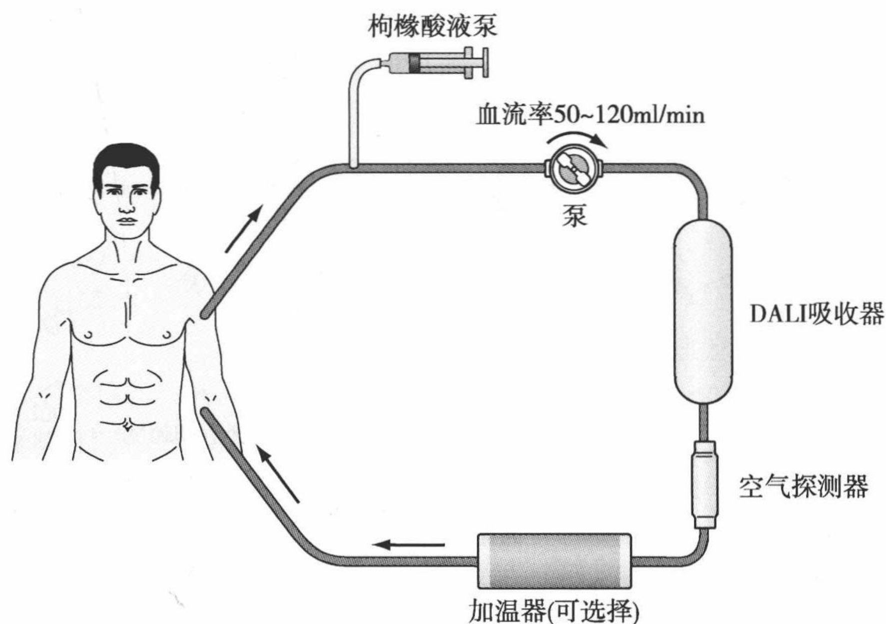


图30-6 血液灌流（直接吸收脂蛋白）。

没有LDL血浆中剩余的肝素被二乙基氨基乙基纤维素膜吸收。通过透析和超滤清除过多液体和调节血浆生理pH。新的HELP（Futura）系统提供透析液而不需要透析中心或沉淀再循环。这些改变简化了操作，减少了机器准备的时间[14]。

硫酸右旋糖苷低密度脂蛋白吸附

1987年Mabuchi等报道了DSA系统（LA-15）[15]。该系统中血浆暴露在含被硫酸右旋糖苷纤维素包被的纤维素珠的柱子中。和HELP系统相似，正电荷的LDL、VLDL、Lp（a）和含apoB的脂蛋白，通过与多聚阴离子的硫酸右旋糖苷配体的静电作用而清除。机器含有两个硫酸右旋糖苷柱，第一个柱子经过500ml血浆后，用4.1%氯化钠溶液清洗再生。在第一个柱子清洗过程中，血浆改道流入第二个柱子。同HELP系统一样，大多数HDL保留在血浆中。

血液灌流

在1993年，问世的不用血浆分离使LDL从全血中移除的DALI血液灌注系统（Fresenius；St.

Wendel，Germany）由Bosch[16]首次描述。血液通过由聚丙烯包裹的含聚丙烯酰胺珠的柱子灌注。如HELP和DSA系统一样以同样方式，珠子包含负电荷的多聚阴离子，与阳离子apoB、一部分LDL、VLDL和Lp（a）相互作用。

2002年Kaneka发展了全血LDL-血浆置换系统（KLD01）[17]。同含apoB脂蛋白减少的机制和DSA一样，除了吸收珠子的孔径从170μm增加到240μm，减少了血细胞激活和红细胞丢失的副作用。

脂质改变

如表30-1所示，基于多个临床研究，列出了伴随LDL血浆分离的一系列急性脂质改变的平均数据。总体来说，一次治疗可将多于60%的含apoB脂蛋白迅速清除。通常，血脂基线水平越高，处理的血浆/血也越多，及含apoB脂蛋白减少的越多。一般治疗后LDL和Lp（a）的恢复需要8～13天[19]。同时，降脂治疗如使用HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类），即使是纯合子的FH患者，也能提高LDL血浆分离的疗效[20]。如长期治疗可使血浆分离前LDL的水平减少20%～40%[21,22]。除含apoB脂蛋白数量变化外，LDL血浆分离可改变血浆LDL的构成。循环中氧化LDL（ox-LDL）[23]和致密小 LDL[24]水平增高与CVD风险增高相关。LDL血浆分离明显减少ox-LDL[25]和致密小LDL水平，而大的有浮力的LDL总百分比增高[26]。尽管LDL质量和数量改变，但规律的血浆分离治疗并不改变apoB代谢的动力学参数[27]。

LDL血浆分离后HDL平均急性减少10%～15%，这归因于膜滤过（membrane filtration，MF）、血液稀释、肝甘油三酯酶的激活（hepatic triglyceride lipase，HTGL）或卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性的降低（lecithin:cholesterol acyltransferase，LCAT）[9]。已有一些研究显示，伴随一系列LDL血浆分离[28,29]，总HDL比apoA-I急剧减少，原来的HDL脂蛋白参与逆向胆固醇转运。此外，伴随LDL血浆分离而来的HDL和apoA-I水平差异，可能表示HDL组成性质的改变。通过测定HDL抑制LDL导致的单核细胞趋化活动性[31]的能力，最近研究发现在LDL血浆分离中大多数HDL是以前炎症形式[30]被清除的。正常情况下，HDL在24h回复到治疗前水平[19]，经长期治疗可保持或提高基线水平[32]。尽管HDL急性减少，但与非选择性血浆置换提高LDL/HDL并同等量减少HDL和apoA-I[28]相反， LDL血浆置换能明显减少LDL/HDL的比例。

急性甘油三酯减少归因于apoB、一部分VLDL、高剂量肝素在抗凝过程中引起HTGL或脂蛋白酶的激活[33]。而且，甘油三酯和HDL同样，在24h内反弹[19]。

LDL血浆分离使其他脂蛋白如apoC-Ⅲ和apoE急性减少40%～50%[34a]。

Lp（a）是动脉粥样硬化、心肌梗死、脑卒中和再狭窄的遗传性危险因素[35]。LDL血浆分离是唯一能稳定并持续减少Lp（a）水平多于50%的治疗方法[36]。

禁忌证、副作用和局限性

自1996年以来，在北美只有DSA和HELP系统被批准在临床应用。LDL血浆分离限制在下列患者中使用：肝素能引起过多或难以控制的出血、不能取得安全而适当的抗凝及对肝素或氧化乙烯（DSA）过敏的患者。对肝素过敏的患者，DSA系统用甲磺酸萘莫司他为一种广谱的合成蛋白酶抑制剂作为抗凝剂的替代[37]。

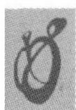
LDL血浆分离的副作用很少，典型过程是发生在

表30-1 LDL-血浆分离相关的急性血脂改变百分比

	MF[16,34,41]	IA[15,41,94,97]	HELP[34,41,94,108]	DSA[15,16,24,41,96,97]	HP[15,24,41,96,97]
总胆固醇	43%～57%	49%～68%	42%～54%	48%～68%	49%～61%
LDL 胆固醇	42%～62%	54%～82%	55%～61%	49%～85%	53%～76%
HDL 胆固醇	6%～42%	7%～27%	0%～19%	4%～32%	5%～31%
Lp（a）	53%～60%	51%～72%	55%～68%	19%～70%	28%～74%
甘油三酯	37%～57%	34%～49%	20%～61%	26%～64%	29%～40%

结果显示高差异性可能部分是由于处理的血浆和血液量不同所造成。

DSA，硫酸右旋糖苷LDL吸附；HELP，肝素诱导体外LDL沉降；HDL，高密度脂蛋白；HP，血液灌流；IA，免疫吸附；LDL，低密度脂蛋白；LP（a），脂蛋白（a）；MF，膜分层滤过。



血液体外循环[38]过程中。除了低血压（<2%）外，血浆置换最常见的副作用是不能建立静脉通路。其他副作用（面红/斑点、胸痛、贫血、腹部不适、溶血和心律不齐）的发生少于1%[22,39]。

其中，有一个不常见但严重的类过敏反应可发生在接受DSA 或 DALI治疗并正服用血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitors，ACEI）来抗高血压治疗的患者[40,41]。血浆缓激肽是一种潜在的血管扩张剂，在DSA和DALI过程中产生，后者主要通过激活内源性凝血途径（因子Ⅳ和Ⅺ、激肽释放酶原、高分子激肽原）[42,43]来增加缓激肽的水平，而ACEI则通过抑制它们的代谢来增加缓激肽的水平。由于有潜在的低血压风险，ACEI限制应用在接受DSA或DALI系统治疗的患者。因此，患者至少在治疗24h前避免应用ACEI药物或转换为应用血管紧张素受体阻断剂。

而且通过MF、IA、DSA和DALI系统血浆/血液治疗的量不受限制，但是HELP因为沉淀滤器容量的限制，仅可处理大约3000ml血浆。此外，IM系统可能发生包括发热和低血压的自体免疫反应，这认为是由于在治疗过程中产生对羊抗体（SAAL，SD 1986）的异源性抗体而引起。DALI系统的柱子在治疗前必须用含正电荷的电解质液体冲洗，以防止患者的电解质紊乱[31]。血浆中升高的纤维蛋白原是动脉粥样硬化的危险因素[44]。它在脉管系统的作用机制与血液流变学、感染和凝血有关。因而，所有的血浆分离装置均需减少血浆纤维蛋白原，其中HELP和MF系统（65%）比其他LDL血浆分离（10%～20%）更明显清除纤维蛋白原。

临床试验

直到1990年晚期，才通过对冠脉血管形态变化的长期分析，调查对FH和CVD患者行LDL血浆分离的益处[45-49]。但因缺乏合适的候选人和虚假治疗的伦理困境限制了随机、双盲对照试验的实施。

1998年两个临床事件结果证实长期LDL血浆分离对阻止CVD有效。其中，Hokuriko研究是最大、持续时间最长的非随机试验，证实了LDL血浆分离的临床益处，试验中通过研究43例杂合子FH患者的长期（6年）接受LDL血浆分离加联合降脂治疗（低剂量他汀加普罗布考和树脂或非诺贝特）效果，与87例杂合子FH患者接受同样的联合降脂治疗效果相比其安全性和有效性[50]。研究显示，冠脉事件包括非致死性心肌梗死、经皮冠状动脉成形术（PTCA）、冠状动脉旁路移植和冠脉心脏事件死亡的Kaplan-Meier分析显示，LDL血浆分离组（10%）比单用药物组（36%）的事件低72%（P=0.0088），结果是4名患者接受治疗可阻止一次冠脉事件发生（图30-7）。另外，Liposorber研究小组研究中，49例FH（10例纯合子和39例杂合子）通过积极的饮食联合药物治疗，但LDL胆固醇仍高于160mg/dl的患者，用LDL血浆分离（DSA）获得长期疗效[22]。经5年治疗后，心血管事件（心脏性死亡、冠脉再血管化、心肌梗死或脑血管事件）在LDL血浆分离组是每1000名患者每个月3.5人，而接受LDL血浆分离前5年是每1000名患者每个月6.3人。

LDL血浆分离治疗有关的有助于心血管事件减少的其他方面作用，包括内皮功能迅速改善[51]、冠脉血管扩张[52]、微循环血流[53]和心肌灌注[54]的改善。

资格和报销

LDL血浆分离被私人健康保险公司、医疗保险和其他政府部门负担等多家普遍实施。美国食品和药品监督管理局指出，下列情况下LDL血浆分离是医疗所必须，当患者对先前的治疗包括饮食和最大限度的药物（定义至少2种不同类的降脂药）至少6个月的治疗无效，或下列标准中任何一条（表30-2）：①纯合子FH（LDL胆固醇>500mg/dl）；②功能性杂合子FH伴LDL胆固醇≥200mg/dl，另外有冠状动脉疾病（如心肌梗死病史、冠状动脉旁路移植手术、经皮冠状动

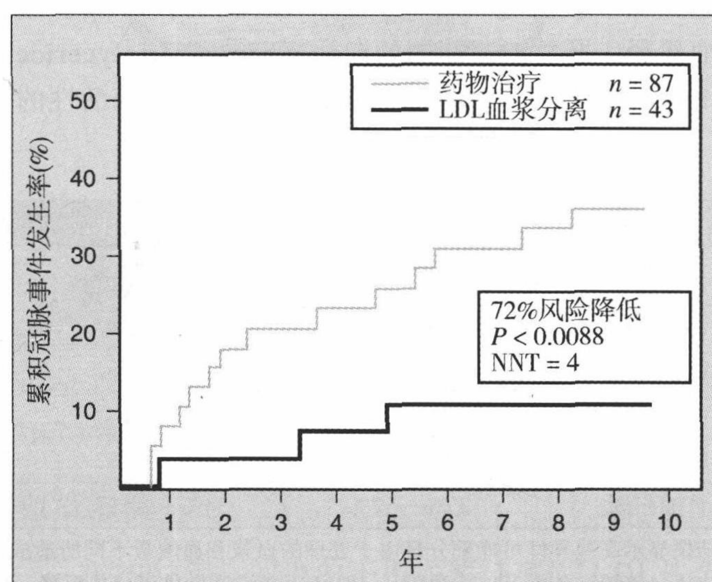


图30-7 减少冠脉事件终点的Kaplan-Meier曲线

表30-2	食品和药品监督管理局批准的需要LDL-血浆分离的标准
患者特征	LDL 胆固醇（mg/dl）
纯合子型FH	≥500
杂合子型FH和药物治疗失败	≥300
杂合子型FH伴有心脏疾病和药物治疗失败的患者	≥200

FH，家族性高胆固醇血症；LDL，低密度脂蛋白。

脉成形术或相关的再血管化措施、运动或非运动试验记录的进展性心绞痛）的证明文件；③LDL胆固醇≥300 mg/dl的FH患者。根据保险的类型和在美国所处的地方，LDL血浆分离在住院或门诊报销有很大变化（每次2000～4000美元）。并在LDL血浆分离开始和过程中需要患者、医务人员、健康指导者一个小组的努力。如果所有FH患者中仅有1%不适合治疗，那么估计全球适合做LDL血浆分离的候选者有100 000人。现在，在北美仅不到400人接受LDL血浆分离治疗。DSA系统推荐对于FH儿童，仅适用于体重大于15kg，年龄大于5岁的患者，而HELP系统建议患者体重治疗前要大于37kg。虽然没推荐，但已有病例研究证实LDL血浆分离对于未妊娠的女性FH患者是安全、有效的。

血管标志物的改变

除了在血脂方面相当大的下降外，LDL血浆分离可改变与血管疾病有关的许多标志物（表30-3）。血浆炎症标志物与动脉粥样硬化和CVD有关[56]。LDL血浆分离可以快速减少血管炎性标志物，如脂蛋白相关性磷脂酶A2（lipoprotein-associated phospholipase A2，Lp-PLA2）[57]、纤维蛋白原、E-选择素、血管细胞黏附分子-1（vascular cellular adhesion molecule–1，VCAM-1）、细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule–1，ICAM-1）[58]、单核细胞化学趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein–1，MCP-1）、脂多糖结合蛋白（lipopolysaccharide-binding protein，LBP）[59,60]、基质金属蛋白酶-9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）、组织金属蛋白酶-1抑制剂（tissue inhibitor of metalloproteinase-1，TMP-1）[61]和C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）[62–65]。依据减少的数量和特殊蛋白的血浆生存时间，大多数血浆炎性标记物

表30-3	LDL-血浆分离相关的血管标志物的急性改变
标志物	变化（%）
促炎症：	
MCP-1	−15～−18
MMP-9	−20
TIMP-1	−30
LBP	−27
$Lp\text{-}PLA_2$	−22
VCAM-1	−10～−20
ICAM-1	−10～−16
E-选择素	−6～−31
纤维蛋白原	−10～−65
氧化LDL	−65
CRP	−10～−80
血管功能：	
NO	25～45
VEGF	15
IGF-I	−37
缓激肽	0或＞2000
ET-1	−15～−75
PGI_2	300
血栓形成	
组织因子	−26
vW 因子	−29～−56
凝血酶	−55
因子Ⅴ	−57～−74
因子Ⅶ	−4～−36
因子Ⅺ	−27～82
因子Ⅻ	−32～73
sCD40L	−16
同型半胱氨酸	−15～−25
纤维蛋白原	−10～−65
纤溶系统：	
纤溶酶原	−23～−50
蛋白S	−11～−35
蛋白C	−32～−48
抗凝血酶	−11～−25
血液流变学：	
血浆黏滞度	−11～−18
全血黏滞度	−5～−15
红细胞聚集	−31～−52
红细胞变形力	45
纤维蛋白原	−10～−65

结果显示的高差异性可能部分是由于处理的血浆和血液量的不同。

Data from references 28, 58, 59, 67, 78, 126-134.

CRP，C反应蛋白；ET-1，内皮素-1；ICAM-1，细胞间黏附分子-1；IGF-1，胰岛素样生长因子–1；LBP，脂多糖结合蛋白；$Lp\text{-}PLA_2$，脂蛋白相关磷脂酶A_2；MCP-1，单核细胞化学趋化蛋白–1；MMP-9，基质金属蛋白酶–9；PGI_2，前列腺素I_2；RBC，红细胞；sCD40L，可溶性CD40配体；sCD430L，可溶性 CD430配体；TIMP-1，金属蛋白酶组织抑制剂-1；VCAM-1，血管细胞黏附分子-1；VEGF，血管内皮生长因子。

在24小时回到基线水平。许多蛋白（Lp-PLA$_2$、纤维蛋白原和CRP）经过多次LDL血浆分离后保持减少20%～50%的水平[57,66,67]。

LDL血浆分离治疗能明显减少凝血因子，如组织因子、可溶性CD40配体、同型半胱氨酸 、纤维蛋白原[59]和von Willebrand 因子[41]。凝血因子减少的百分比依赖于用什么系统分离血浆。HELP首先通过沉降抑制外源性途径（因子Ⅱ、Ⅲ、Ⅶ、Ⅹ），而DALI和DSA通过和负性电荷吸附剂结合干扰内源性途径（ 前激肽释放酶原、高分子kinogen、因子Ⅺ和Ⅻ）[68,69]。另外，促进纤溶过程的标志物，如血纤维蛋白溶酶原、蛋白S、蛋白C和抗凝血酶，随LDL血浆分离急剧减少[43,70]。尽管血浆内血栓形成和纤溶调节物清除，LDL血浆分离并没有严重的凝血和出血并发症。

血液流变学特别是血液黏滞度和其主要的决定因素与CVD和早期动脉粥样硬化有关[71]。血液黏滞度调节物（除了血细胞比容、剪切力和温度）包括红细胞变形能力、红细胞聚集和血浆黏滞度。经一次LDL血浆分离治疗后，血浆黏滞度减少大于20%[72]且这种减少可维持至少7天[73]。通过LDL血浆分离，血液流变学的改善与RBC聚集/变形和血浆黏滞度改变有关[74,75]。

除此，经一次LDL血浆分离后，血管活性物质如一氧化氮[76]、缓激肽[77]、前列腺素I_2 （prostaglandin I_2, PGI_2）[78]、胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）[67]和内皮素[79]随即发生变化。另外，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是一种血管通透性的调节因子，最后一次LDL血浆置换后仍可保持3个月的明显增高[67]。

在CVD患者，LDL血浆置换对血液黏滞度、内皮功能和血管活性介质的影响，可明显协助改善心肌血流和最小的冠状动脉阻力[80]。

其他临床应用

对于治疗性的血浆分离，可以应用于当标准治疗无效或者血液或血浆中病理性的致病成分需要被去除时的复杂疾病。因为LDL血浆分离在脂质、炎症、凝血、血液流变学和血管反应性方面的作用，它已经被应用于某些并不一定和血脂异常有关的血管疾病（表30-4）。这部分内容将回顾复习在LDL血浆分离相关应用方面发表的临床数据。

外周血管病

外周血管病（peripheral vascular disease，PVD）是一个和血流减缓有关且常发生在下肢主要血管因狭窄或栓塞而引起的疾病。LDL血浆分离对动脉粥样硬化回顾性研究（LDL Apheresis Atherosclerosis Regression Study，LAARS）中，选择了42个患有家族性高胆固醇血症（FH）、心血管疾病和外周血管病的患者，使用每周两次血浆分离（DSA）加上辛伐他汀40mg/d或者单独服用辛伐他汀40mg/d治疗2年[81]。结果显示，低密度脂蛋白血浆置换分离不像单用辛伐他汀，它能减轻颈动脉狭窄、减轻平均颈动脉内膜中层厚度。另外，在一项包括28个外周血管病（其中15个糖尿病，19个正接受血液透析）的患者，多次低密度脂蛋白血浆分离治疗（5周10次）后，踝-臂压力指数（ankle-brachial pressure index，ABI）增加（从0.69到0.85），此外步行距离（82%）、间歇性跛行（54%）和足部溃疡（14%）都有明显改善[60]。同样这些研究者的早期研究提示，低密度脂蛋白血浆分离技术对于那些不伴家族性高胆固醇血症（LDL平均基线水平为94mg/dl）而有肢端缺血的患者有益，其和LDL降低无关，但可能与其他血管标记物（VEGF、IGF-1、CRP、纤维蛋白原）的改变有关[67]。这些和其他的研究结果[67,78,82,83]促使日本医疗保险批准低密度脂蛋白血浆分离技术用于耐药的高脂血症和外周血管病患者的治疗措施（表30-5）。

脑血管病

脑卒中是死亡的第三大常见原因，实际通常是由于和动脉粥样硬化有关的缺血[84]。炎症特别是CRP，在疾病的早期起很重要的作用[85]。对急性冠脉综合征的患者给予72h积极的他汀类干预治疗，可

表30-4	LDL-血浆分离的相关应用
外周血管病	
脑血管病	
急性冠脉综合征	
心脏移植	
肾病	
特发性突发性聋	
眼部微循环障碍	
先兆子痫	

表30-5	日本医疗保险覆盖的应用LDL-血浆分离治疗外周血管病患者
1. 按Fontaine分级系统症状Ⅱ级或以上。	
2. 药物抵抗型高脂血症：药物治疗不能将总胆固醇降至≤200mg/dl，LDL胆固醇降至≤140mg/dl	
3. 腘动脉以下阻塞、广泛阻塞不可能外科治疗	
4. 传统的药物治疗效果不佳	

当外周血管病具有上述全部4条时，医疗保险负担3个月内10次LDL-血浆分离的费用。

减少50%的脑血管病事件风险[86]。有研究显示，可通过测量CO_2反应性（一个脑血管反应性的标志物）间接分析[87]低密度脂蛋白血浆分离技术对冠心病和高脂血症患者脑血管系统的影响，当通过低密度脂蛋白血浆分离治疗后，CO_2反应性几乎提高了40%（$P<0.05$）。又在另一个研究中，对48个患有急性栓塞性脑卒中或多发梗死性痴呆且LDL基线水平为160mg/dl的患者，进行低密度脂蛋白血浆分离技术治疗（8天2次），并与对照组相比，结果表明使用Mathew 评分法和简易精神状况检查法显示结果有明显改善（$P<0.05$）[88]。除此以外，血浆分离还可以使血流动力学标志物有迅速明显的降低（纤维蛋白原34%、全血黏度17%、血浆黏度16%和红细胞运输时间17%）。

心脏移植

心脏移植（cardiac transplant，CTX）的并发症，如高脂血症、排斥危险和高血压，加速了动脉粥样硬化和死亡的发生[42,89]。心脏移植患者服用他汀类药物降低胆固醇能减少死亡率和发病率[90]。此外，长期应用低密度脂蛋白血浆分离技术治疗心脏移植后伴有心脏移植血管病（cardiac allograft vasculopathy，CAV）和LDL高于150mg/dl的患者，无论是否服用他汀类药物，都能明显增加冠状动脉平均内腔直径[43,91]。研究显示，对有心脏移植和移植后血管病的患者，通过低密度脂蛋白血浆分离技术可使肌肉内（胫前）局部压力（PO_2） 增加大于150%，和健康人的数据相似[92]。还有一项历时三年半的研究比较了心脏移植血管病在两组心脏移植病人中的进展。其中一组（N=10）服用他汀类药物治疗（LDL=130mg/dl），另一组（N=10）服用他汀类药物的同时接受每周一次低密度脂蛋白血浆分离治疗（LDL=235mg/dl），结果证实接受LDL血浆分离治疗组对心脏移植血管病有明显的预防作用（10% vs. 70%）（P=0.006）[45,93]。该项研究者认为这是因为同时降低了LDL（48%）、纤维蛋白原（35%）和Lp（a）（47%）。

肾病

糖尿病肾病是终末期肾病的首位病因。对长期患2型糖尿病和肾病综合征的患者应用LDL血浆分离技术（DSA；8周12次），和对照组相比，血尿素氮、尿蛋白排泄量、足细胞和血肌酐有明显的降低，肌酐清除率有明显增高[94]。对激素抵抗的肾病综合征患者用LDL血浆置换分离治疗和单用激素治疗对照组相比，前者明显降低尿蛋白、增加血清白蛋白[95]。日本国民健康保险组织已经批准LDL血浆置换分离技术（12周12次）可以用于那些已确诊肾病综合征但常规药物治疗无效且总胆固醇大于250mg/dl的患者。

急性冠脉综合征

急性冠脉综合征的定义为不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死。2004年，患急性冠脉综合征的住院患者出院的有160万[96]。与急性冠脉综合征有关的因素包括高凝、炎症、血管收缩和血液黏滞度增加[97]。最近研究显示，对ACS的患者早期强化他汀类药物治疗能减少以后心血管事件的发生，这一明显的益处可能和他汀类药物多方面作用有关[98]。其中，有一项对9名患有CHD和血总胆固醇低于200mg/dl患者的前瞻性试验，在冠脉成形术前和术后5天应用LDL血浆分离（DSA）治疗，4个月后和相似的27名对照组患者相比，调查该疗法是否能有效防止再狭窄[99]。经造影随访结果显示再狭窄率在LDL血浆分离组（0）低于对照组（30%）。此外，没有患者出现和治疗相关的不良事件。试验结束时，血胆固醇已经恢复到治疗前水平。对急性冠脉综合征患者使用单次或多次LDL血浆置换的案例研究，发现临床改善包括血脂、炎症标志物和心肌特异性同工酶降低，且没有任何副作用[100]。

低密度脂蛋白血浆分离对急性冠脉综合征的患者，潜在的临床早期受益体现在对血流动力学的影响上。随着心脏需求血氧的增加，毛细血管由于缺少弹性或肌肉组织，故舒张能力很小，替代小动脉维持血管阻力[101]。如果血管阻力=$[(8\cdot l)/(\pi\cdot r^4)]\times\eta$，$l$代表长度，$r$代表半径，$\eta$代表黏度，心脏负荷时的血流阻力将很大程度上取决于血液黏滞度。



非动脉炎性急性缺血性前视神经病变（nonarteritic acute ischemic anterior optic neuropathy，NAION）表现为突然视力丧失，这是50岁以上人群最常见的急性视神经病变[102]。但病理生理机制不明，危险因素有动脉粥样硬化、糖尿病和血液黏度增加[103,104]。由于缺乏获益，目前没有可接受的治疗方法[105]。有一项关于LDL血浆分离（HELP）治疗NAION患者的最初研究显示，经过一系列治疗使患者视觉灵敏度得到稳定和改善[106,107]。另有一项前瞻性对照研究，用LDL血浆分离（HELP）治疗11例LDL水平为144mg/dl的NAION患者[108]，在经过17天3次治疗后，所有患者的视觉灵敏度都有所提高（P=0.002），而对照组的患者视觉灵敏度却下降（P=0.0001）。

另外，年龄相关性黄斑变性（age-related macular degeneration，AMD）是60岁以上人群致盲的首位原因[109-111]。AMD的确切病因还不清楚，但是炎症标志物，被认为是危险因素比如CRP和纤维蛋白原[111]。有一项多中心、前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验：43例AMD患者接受LDL血浆分离（MF）或者安慰治疗（10周内8次）[112]。经一年随访结果显示，和对照组相比，LDL血浆分离组比对照组患者的视觉敏感度有明显改善（P=0.001）。

特发性突发性聋

特发性突发性聋（idiopathic sudden hearing loss，ISHL）伴或不伴耳鸣每年发病率高达20/10万[113]。其可能的病因包括病毒、血管源性或自身免疫性疾病。危险因素可能是纤维蛋白原或胆固醇增高，使微循环血液流变学增加而引起微循环血流改变、局部低灌注和听力丧失[114]。ISHL患者有50%～70%可自发缓解[115]，余下的发展成永久的部分或全部耳聋。目前可选择的治疗方法包括类固醇和扩容。基于降低微循环血流机制假设，LDL血浆分离已经应用于ISHL患者。许多用不同LDL血浆分离技术（MF和IA）治疗的无对照试验，已证明患者听力90%或全部恢复[116,117]。其中，有一项有对照、多中心201例突发单侧感觉神经性听力丧失患者的研究结果显示，LDL血浆分离疗法（HELP）和常规疗法（大剂量泼尼松龙和羟乙基淀粉静脉治疗10天）一样有效，因而能作为替代治疗，特别是当患者存在高纤维蛋白原（＞295mg/dl）和高LDL（＞134mg/dl）时[118]。

先兆子痫

先兆子痫是全世界孕妇死亡的首要病因，是怀孕期一种了解甚少的疾病[119]。通常认为其病理生理过程是孕妇内皮细胞功能异常[120]。已确定的危险因素包括ox-LDL[121]、CRP[122]、纤维蛋白原[123]和Lp（a）[124]。早期分娩是先兆子痫的治疗方法，但会导致胎儿发育迟缓、婴儿不健全和死亡。最近一项研究采用LDL血浆分离疗法（HELP）治疗先兆子痫的可行性试验[125]，入选9名先兆子痫的患者，平均LDL水平为140mg/dl，平均用肝素诱导体外血浆置换分离（HELP）治疗3次。临床结果显示，和非治疗先兆子痫患者相比，治疗组延长了孕期17.7天（3～49天）。除此，HELP血浆置换还降低了孕妇炎性、凝血和血液黏滞度的血浆标记物，而且对孕妇或新生儿没有明显的副作用。

小结

低密度脂蛋白血浆分离置换技术是一项降低血浆胆固醇、减少未控制的高胆固醇血症患者心血管事件方面安全有效的措施。低密度脂蛋白血浆分离置换疗法对循环系统多重和迅速的改变，使它可以作为其他急慢性血管疾病的替代补充。这些低密度脂蛋白血浆分离置换的潜在应用还需要进一步有效的科学研究。

（李月红　译）

参考文献

1. Ventura HO, Mehra MR: Bloodletting as a cure for dropsy: heart failure down the ages. [Erratum appears in J Card Fail. 2005;11(5):404.] *J Card Fail* 2005;11(4):247–252.
2. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB: Plasma removal with return of corpuscles (plasmaphaeresis). The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics Vol. V. No. 6, July, 1914. *Trans Sci* 1990;11(2):166–177.
3. Solomon BA, Castino F, Lysaght MJ, et al: Continuous flow membrane filtration of plasma from whole blood. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1978;24:21–26.
4. de Gennes JL, Touraine R, Maunand B, et al: Homozygous cutaneo-tendinous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis ans heroic treatment. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1967;118(15):1377–1402.



5. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1975;1(7918):1208–1211.
6. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, et al: Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J* 1980;43(6):680–688.
7. Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al: Double filtration plasmapheresis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1980;26:406–411.
8. Stoffel W, Borberg, Grevev: Application of specific extracorporeal removal of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981;2(8254):1005–1007.
9. Richter WO, Jacob EG, Ritter MM, et al: Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density lipoprotein immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies. *Metabolism* 1993;42(7):888–894.
10. Pokrovsky SN, Sussekov AV, Adamova IY, et al: Development of immunosorbents for apoB-containing lipoproteins apheresis. *Artif Organs* 1995;19(6):500–505.
11. Koll R, Klinkmann J, Richter W: RheoSorb: a specific adsorber for fibrinogen elimination in clinical situations with impaired rheology. *Artif Organs* 2002;26(2):145–151.
12. Wieland H, Seidel D: A simple specific method for precipitation of low-density lipoproteins. *J Lipid Res* 1983;24(7):904–909.
13. Davidson WS, Sparks DL, Lund-Katz S, Phillips MC: The molecular basis for the difference in charge between pre-beta- and alpha-migrating high-density lipoproteins. *J Biol Chem* 1994;269(12):8959–8965.
14. Susca M: Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation futura, a new modification of HELP apheresis: technique and first clinical results. *Ther Apher* 2001;5(5):387–393.
15. Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, et al: A new low-density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* 1987;68(1-2):19–25.
16. Bosch T, Schmidt B, Blumenstein M, et al: Lipid apheresis by hemoperfusion: *in vitro* efficacy and *ex vivo* biocompatibility of a new low-density lipoprotein adsorber compatible with human whole blood. *Artif Organs* 1993;17(7):640–652.
17. Otto C, Geiss HC, Laubach E, Schwandt P: Effects of direct adsorption of lipoproteins apheresis on lipoproteins, low-density lipoprotein subtypes, and hemorheology in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ther Apher* 2002;6(2):130–135.
18. Kobayashi A, Nakatani M, Furuyoshi S, Tani N: *In vitro* evaluation of dextran sulfate cellulose beads for whole blood infusion low-density lipoprotein-hemoperfusion. *Ther Apher* 2002;6(5):365–371.
19. Kroon AA, van't Hof MA, Fuss-Lejeune MM, et al: The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 2000;152(2):519–526.
20. Marais AD, Naoumova RP, Firth JC, et al: Decreased production of low-density lipoprotein by atorvastatin after apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1997;38(10):2071–2078.
21. Pfohl M, Naoumova RP, Klass C, et al: Acute and chronic effects on cholesterol biosynthesis of LDL-apheresis with or without concomitant HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Lipid Res* 1994;35(11):1946–1955.
22. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, et al: Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group. *Am J Cardiol* 1998;81(4):407–411.
23. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al: Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(5):844–848.
24. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, et al: Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2001;104(19):2295–2299.
25. Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N, et al: Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1997;133(5):585–595.
26. Schamberger B, Geiss HC, Ritter MM, et al: Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. *J Lipid Res* 2000;41:727–733.
27. Parhofer KG, Barrett PH, Demant T, et al: Effects of weekly LDL-apheresis on metabolic parameters of apolipoprotein B in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1996;37(11):2383–2393.
28. Hershcovici T, Schechner V, Orlin J, et al: Effect of different LDL-apheresis methods on parameters involved in atherosclerosis. *J Clin Apher* 2004;19(2):90–97.
29. Schechner V, Berliner S, Shapira I, et al: Comparative analysis between dextran sulfate adsorption and direct adsorption of lipoproteins in their capability to reduce erythrocyte adhesiveness/aggregation in the peripheral blood. *Ther Apher Dial* 2004;8(1):39–44.
30. Opole IO, Belmont JM, Kumar A, Moriarty PM, Effect of low-density lipoprotein apheresis on inflammatory and noninflammatory high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2007;100:1416–1418.
31. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, et al: The double jeopardy of HDL. *Ann Med* 2005;37(3):173–178.
32. Schmaldienst S, Banyai S, Stuinig TM, et al: Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000;151(2):493–499.
33. Richter WO, Donner MG, Schwandt P: Short- and long-term effects on serum lipoproteins by three different techniques of apheresis. *Artif Organs* 1996;20(4):311–317.
34. Geiss HC, Bremer S, Barrett PH et al: *In vivo* metabolism of LDL subfractions in patients with heterozygous FH on statin therapy: rebound analysis of LDL subfractions after LDL apheresis. *J Lipid Res* 2004;45(8):1459–1467.
34a. Le NA, Dutton J-A, Moriarty P, Brown WV: Acute changes in oxidative and inflammatory markers with LDL apheresis [abstract]. *Circulation* 2006;114:II-111.
35. Keller C: Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management. *Ther Apher Dial* 2007;11(1):2–8.
36. Bambauer R: Is lipoprotein(a)-apheresis useful? *Ther Apher Dial* 2005;9(2):142–147.
37. Kojima S, Shiba M, Kuramochi M et al: Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation and hemodynamics during LDL apheresis. *Artif Organs* 1995;19(2):135–139.
38. Schuff-Werner P: Clinical long-term results of H.E.L.P.-apheresis. *Z Kardiol* 2003;92(Suppl 3):III28–III29.
39. Bosch T, Gahr S, Belschner U, et al: Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: Results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. *Ther Apher Dial* 2006;10(3):210–218.
40. Koga N, Nagano T, Sato T, Kagasawa K: Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. *ASAIO J* 1993;39(3):M288–M291.
41. Bosch T, Keller C: Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: beyond cholesterol reduction. *Ther Apher Dial* 2003;7(3):341–344.
42. Johansen HT, Buøo L, Karlsrud TS, Aasen AO: Dextran sulphate activation of the contact system in plasma and ascites. *Thromb Res* 1994;76(4):363–371.
43. Julius U, Siegert G, Gromeier S: Intraindividual comparison of the impact of two selective apheresis methods (DALI and HELP) on the coagulation system. *Int J Artif Organs* 2000;23(3):199–206.
43a. Gordon BR, Sloan BJ, Parker TS, et al: Humoral immune response following extracorporeal immunoadsorption of patients with hypercholesterolemia. *Transfusion* 1990;30:327–332.
44. Tataru MC, Schulte H, von Eckardstein A, et al: Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2001;12(3):157–165.
45. Tatami R, Inove N, Itoh H, et al: Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators. *Atherosclerosis* 1992;95(1):1–13.
46. Waidner T, Franzen D, Voelker W, et al: The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study. *Clin Investig* 1994;72(11):858–863.
47. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, et al: The HELP-LDL-apheresis multicenter study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL cholesterol plasma concentration and



the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24: 724–732.
48. Thompson GR, Maherum, Matthews S, et al: Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. [See comment.] *Lancet* 1995;345(8953):811–816.
49. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al: LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93(10):1826–1835.
50. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998;82(12):1489–1495.
51. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997;95:76–82.
52. Igarashi K, Tsuji M, Nishimura M, Horimoto M: Improvement of endothelium-dependent coronary vasodilation after a single LDL apheresis in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Apher* 2004;19(1):11–16.
53. Sato M, Amano I: Changes in oxidative stress and microcirculation by low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2003;7(4):419–424.
54. Kobayashi K, Yamashita K, Tasaki H, et al: Evaluation of improved coronary flow velocity reserve using transthoracic Doppler echocardiography after single LDL apheresis. *Ther Apher Dial* 2004;8(5):383–389.
55. Klingel R, Göhlen B, Schwarting A, et al: Differential indication of lipoprotein apheresis during pregnancy. *Ther Apher Dial* 2003;7(3):359–364.
56. de Ferranti SD, Rifai N: C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol* 2007;16(1):14–21.
57. Moriarty PM, Gibson CA: Effect of low-density lipoprotein apheresis on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Am J Cardiol* 2005;95(10):1246–1247.
58. Empen K, Otto C, Brödl VC, Parhofer KG: The effects of three different LDL-apheresis methods on the plasma concentrations of E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1. *J Clin Apher* 2002;17(1):38–43.
59. Wang Y, Blessing F, Walli AK, et al: Effects of heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation beyond lowering proatherogenic lipoproteins—reduction of circulating proinflammatory and procoagulatory markers. *Atherosclerosis* 2004;175(1):145–150.
60. Kobayashi S, Moriya H, Maesato K, et al: LDL-apheresis improves peripheral arterial occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apher* 2005;20(4):239–243.
61. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Ueda Y, koicle H: Effects of low-density lipoprotein apheresis on plasma matrix metalloproteinase-9 and serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in diabetic hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans. *ASAIO J* 2003;49(4):430–434.
62. Kobayashi J, Katsube S, Shimoda M, et al: Single LDL apheresis improves serum remnant-like particle-cholesterol, C-reactive protein, and malondialdehyde-modified-low-density lipoprotein concentrations in Japanese hypercholesterolemic subjects. *Clin Chim Acta* 2002;321(1-2):107–112.
63. Kojima S, Shida M, Yokoyama H: Changes in C-reactive protein plasma levels during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher Dial* 2003;7(4):431–434.
64. Otto C, Geiss HC, Empen K, Parhofer KG: Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2004;174(1):151–156.
65. Wieland E, Schettler V, Armstrong VW: Highly effective reduction of C-reactive protein in patients with coronary heart disease by extracorporeal low-density lipoprotein apheresis. *Atherosclerosis* 2002;162(1):187–191.
66. Moriarty PM, Gibson CA, Shih J, Matias MS: C-reactive protein and other markers of inflammation among patients undergoing HELP LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2001;158(2):495–498.
67. Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, et al: LDL-apheresis up-regulates VEGF and IGF-I in patients with ischemic limb. [See comment.] *J Clin Apher* 2003;18(3):115–119.
68. Jovin IS, Taborski U, Muller-Berghaus G: Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoadsorption columns for low-density lipoprotein apheresis. *ASAIO J* 2000;46(3): 298–300.
69. Knisel W, Di Nicuolo A, Pfohl M, et al: Different effects of two methods of low-density lipoprotein apheresis on the coagulation and fibrinolytic systems. [See comment.] *J Intern Med* 1993;234(5):479–487.
70. Jaeger BR: Evidence for maximal treatment of atherosclerosis: drastic reduction of cholesterol and fibrinogen restores vascular homeostatis. *Ther Apher* 2001;5(3):207–211.
71. Angelkort B, Amann B, Lawall H: Hemorheology and hemostatis in vascular disease. A pathophysiological review. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;26:145–154.
72. Moriarty PM, Gibson CA, Kensey KR, Hogenaver W: Effect of low-density lipoprotein cholesterol apheresis on blood viscosity. *Am J Cardiol* 2004;93(8):1044–1046.
73. Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, et al: Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low-density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1990;81:610–616.
74. Schuff-Werner P, Schütz E, Seyde WC, et al: Improved haemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Eur J Clin Invest* 1989;19(1):30–37.
75. Iannuzzi A, Bianciardi G, Faccenda F, et al: Correction of erythrocyte shape abnormalities in familial hypercholesterolemia after LDL-apheresis: does it influence cerebral hemodynamics? *Heart Vessels* 1997;12:234–240.
76. Tasaki H: Low-density lipoprotein apheresis in the prevention of recurrent coronary heart disease: a review. *Ther Apher Dial* 2003;7(4):408–412.
77. Krieter DH, Steinke J, Kerkhoff M, et al: Contact activation in low-density lipoprotein apheresis systems. *Artif Organs* 2005;29(1):47–52.
78. Mii S, Mori A, Sakata H, et al: LDL apheresis for arteriosclerosis obliterans with occluded bypass graft: change in prostacyclin and effect on ischemic symptoms. *Angiology* 1998;49(3):175–180.
79. Nakamura T, Vshiyama C, Osada S, et al: Effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma endothelin-1 levels in diabetic hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans. *J Diabetes Complications* 2003;17(6):349–354.
80. Mellwig KP, Baller D, Gleichmann U, et al: Improvement of coronary vasodilatation capacity through single LDL apheresis. *Atherosclerosis* 1998;139(1):173–178.
81. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF: Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1996;125(12):945–954.
82. Takagi M, Yamada T, Yamaguchi H, et al: The role of low-density lipoprotein apheresis as postoperative care of bypass grafting for chronic arterial occlusion. *Cardiovasc Surg* 1996;4(4):459–465.
83. Walzl B, Walzl M, Lechner P, et al: Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP): a new therapeutic intervention in cerebrovascular diseases and peripheral arterial occlusive disease. *Wien Med Wochenschr* 1993;143(22):563–570.
84. Goldstein LB, Adams R, Becker K, et al: Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. [See comment.] *Stroke* 2001;32(1):280–299.
85. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, et al: Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol* 2004;4(1):2.
86. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: a randomized controlled trial. [See comment][summary for patients in Curr Cardiol Rep 2002;4(6):485; PMID: 12379168]. *JAMA* 2001;285(13):1711–1718.
87. Pfefferkorn T, Knüppel HP, Jaeger BR, et al: Increased cerebral CO_2 reactivity after Heparin-mediated Extracorporeal LDL Precipitation (HELP) in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Stroke* 1999;30:1802–1806.
88. Walzl M, Lechner H, Walzl B, Schied G: Improved neurological recovery of cerebral infarctions after plasmapheretic reduction of lipids and fibrinogen. [See comment.] *Stroke* 1993;24(10): 1447–1451.
89. Wenke K: Management of hyperlipidaemia associated with heart transplantation. *Drugs* 2004;64(10):1053–1068.
90. Mehra MR, Raval NY: Metaanalysis of statins and survival in *de novo* cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004;36(5): 1539–1541.



91. Park JW, Merz M, Braun P: Regression of transplant coronary artery disease during chronic low-density lipoprotein-apheresis. *J Heart Lung Transplant* 1997;16(3):290–297.
92. Matschke K, Mrowietz C, Sternitzky R, et al: Effect of LDL apheresis on oxygen tension in skeletal muscle in patients with cardiac allograft vasculopathy and severe lipid disorder. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004;30(3-4):263–271.
93. Jaeger BR, Meiser B, Nagel D, et al: Aggressive lowering of fibrinogen and cholesterol in the prevention of graft vessel disease after heart transplantation. *Circulation* 1997;96(Suppl 9): II-154–II-158.
94. Nakamura T, Kawagoe Y, Ogawa H, et al: Effect of low-density lipoprotein apheresis on urinary protein and podocyte excretion in patients with nephrotic syndrome due to diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45(1):48–53.
95. Muso E, Mune M, Fujii Y, et al: Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001;89(4): 408–415.
96. Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2007:e69–e171.
97. Stone PH, Stone PH: Triggering myocardial infarction. [See comment.] *N Engl J Med* 2004;351(17):1716–1718.
98. Ray KK, Cannon CP, Ganz P: Beyond lipid lowering: What have we learned about the benefits of statins from the acute coronary syndromes trials? *Am J Cardiol* 2006;98(11A):18P–25P.
99. Adachi H, Niwa A, Shinoda T: Prevention of restenosis after coronary angioplasty with low-density lipoprotein apheresis. *Artif Organs* 1995;19(12):1243–1247.
100. Jaeger BR, Kreuzer E, Knez A, et al: Case reports on emergency treatment of cardiovascular syndromes through heparin-mediated low-density lipoprotein/fibrinogen precipitation: a new approach to augment cerebral and myocardial salvage. *Ther Apher* 2002;6(5):394–398.
101. Rim S-J, Leong-Poi H, Lindner JR, et al: Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001;104:2704–2709.
102. Buono LM, Foroozan R, Sergott RC, et al: Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13(6): 357–361.
103. Beatty S, Au Eong KG : Acute occlusion of the retinal arteries: current concepts and recent advances in diagnosis and management. *J Accid Emerg Med* 2000;17(5):324–329.
104. Williamson TH, Rumley A, Lowe GD: Blood viscosity, coagulation, and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion: a population controlled study. [See comment.] *Br J Ophthalmol* 1996;80(3):203–208.
105. Fraser S, Siriwardena D: Interventions for acute non-arteritic central retinal artery occlusion. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002;(1):CD001989.
106. Walzl M, Lechner P, Walzl B, et al: First experiences with the heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation in the treatment of critical limb ischaemia: a new therapeutical approach? *Haemostasis* 1993;23(5): 237–243.
107. Moriarty PM, Whitaker TJ: Treatment of acute occlusion of the retinal artery by LDL-apheresis. *J Clin Apher* 2005;20(2):88–92.
108. Ramunni A, Giancipoli G, Guerriero S, et al: LDL-apheresis accelerates the recovery of nonarteritic acute anterior ischemic optic neuropathy. *Ther Apher Dial* 2005;9(1):53–58.
109. Friedman DS, O'Colmain BJ, Münoz B, et al: Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. [See comment.] *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):564–572.
110. Tan JS, Mitchell P, Rochtenina E, et al: Statins and the long-term risk of incident age-related macular degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;143(4): 685–687.
111. Schaumberg DA, Christen WG, Buring JE, et al: High-sensitivity C-reactive protein, other markers of inflammation, and the incidence of macular degeneration in women. *Arch Ophthalmol* 2007;125(3):300–305.
112. Pulido JS and Multicenter Investigation of Rheopheresis for AMD (MIRA-1) Study Group: Multicenter prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study of Rheopheresis to treat nonexudative age-related macular degeneration: interim analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:85–106; discussion 106–107.
113. Nakashima T, Itoh A, Misawa H, Ohno Y: Clinicoepidemiologic features of sudden deafness diagnosed and treated at university hospitals in Japan. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(5):593–597.
114. Zheng S, Jiang R, Fan M: Hemorheological disorders in patients with sudden deafness. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 14(1):11–14.
115. Heiden C, Porzsolt F, Biesinger E, et al: Spontaneous remission of sudden deafness. *HNO* 2000;48(8):621–623.
116. Ullrich H, Kleinjung T, Steffens T, et al: Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis. *J Clin Apher* 2004;19(2):71–78.
117. Balletshofer BM, Stock J, Rittig K, et al: Acute effect of rheopheresis on peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from sudden hearing loss. *Ther Apher Dial* 2005;9(5):385–390.
118. Suckfull M, and G. Hearing Loss Study: Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: A randomised multicentre trial. [Erratum appears in Lancet 2003;361(9372): 1916.] *Lancet* 2002;360(9348):1811–1817.
119. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, et al: Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979–1986. [See comment.] *Am J Obstet Gynecol* 1990;163 (2):460–465.
120. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al: Preeclampsia: an endothelial cell disorder. [See comment.] *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(5):1200–1204.
121. Qiu C, Kivipelto M, Agüero-Torres H, et al: Oxidized low-density lipoprotein (Oxidized LDL) and the risk of preeclampsia. *Physiol Res* 2006;55(5):491–500.
122. Garcia RG, Celedón J, Sierra-Laguado J, et al: Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2007;20(1): 98–103.
123. Ustün Y, Engin-Ustün Y, Kamaci M: Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(2):154–158.
124. Wang J, Mimuro S, Lahoud R, et al: Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia. [See comment.] *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(1 Pt 1):146–149.
125. Wang Y, Walli AK, Schulze A, et al: Heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation as a possible therapeutic approach in preeclampsia. *Transfus Apher Sci* 2006;35(2):103–110.
126. Grutzmacher P, Landgraf H, Esser R, et al: *In vivo* rheologic effects of lipid apheresis techniques: comparison of dextran sulfate LDL adsorption and heparin-induced LDL precipitation. *ASAIO Trans* 1990;36:M327–M330.
127. Thompson GR: LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003;167(1): 1–13.
128. Nakamura T, Ushi Yama C, Oscda S, et al: Effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma endothelin-1 levels in diabetic hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans. *J Diabetes Complications* 2003;17(6):349–354.
129. Kojima S, Ogi M, Sugi T, et al: Changes in plasma levels of nitric oxide derivative during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* 1997;1(4):356–361.
130. Schaumann D, Welch-Wichary M, Voss A, et al: Prospective cross-over comparisons of three low-density lipoprotein (LDL)-apheresis methods in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1996;26(11):1033–1038.
131. Julius U, Metzler W, Pietsch J, et al: Intraindividual comparison of two extracorporeal LDL apheresis methods: lipidfiltration and HELP. *International Journal of Artif Organs* 2002;25(12):1180–1188.
132. Geiss HC, Parhofer KG, Donner MG, et al: Low-density lipoprotein apheresis by membrane differential filtration (cascade filtration). *Ther Apher* 1999;3(3):199–202.
133. Blaha M: Adhesive selectin molecules MCP-1 and endothelin-1 during long-lasting LDL-apheresis in familial hyperlipoproteinemia. *Ther Apher* 2005;9(3):A29.
134. Spieker LE, Ruschitzka F, Badimon JJ, et al: Shear stress-dependent platelet function after LDL cholesterol apheresis. *Thromb Res* 2004;113(6):395–398.

第 31 章

降低胆固醇的保健品和功能性食品

David J. A. Jenkins, Andrea R. Josse, Julia M. W. Wong, Tri H. Nguyen 和 Cyril W. C. Kendall

引言

多年来，除脂肪酸外，许多食品或食品组分已经被证实具有心脏保护功能，这种功能在很大程度上基于其对血脂的影响。其中最重要的是被全美胆固醇教育计划成人治疗小组Ⅲ（the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）所推荐的黏性纤维和植物固醇，这类物质可以增强低脂饮食的保护作用[1]。美国食品与药物管理局（the Food and Drug Administration，FDA）通过了一项健康声明，通过降低低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）来降低心血管危险的发生率[2,3]，并将大豆蛋白和坚果也列入降低低密度脂蛋白的食品中。人们也对从真菌蛋白[4,5]中提取出的植物素肉、大蒜（特别是大蒜素）[6,7]产生了极大的兴趣。从古巴甘蔗中提取的普利醇[8-10]和共轭亚油酸[11,12]已经作为心脏保护性成分投入研究中。此外，红米酵母已明确显示可降低血浆胆固醇，也是洛伐他汀（一种HMG-CoA还原酶抑制剂，可减少内源性胆固醇生成）的天然来源[13]。这些都是具有降脂和心脏保护功能的重要的功能食品和营养药。然而，由于他汀类药物对于降低血脂和预防冠心病（coronary heart disease，CHD）终点[14-17]具有显著作用，人们对于将这些食品应用为独立治疗药物仍然兴趣不大。同时，尚没有一种功能食品能达到他汀类药物所具有的降脂效果。但当联合应用降脂食品和他汀药物时，通过叠加效应，这些降低胆固醇的食品和食品成分则能极大地降低LDL胆固醇，而且在一些实例中与第一代他汀类药物没有显著差别。

以下的评论将首先关注具有降低胆固醇特性的个体食品或食品成分对于血脂的作用。继而讨论这些具有降低胆固醇功能的食品与他汀类药品的联合应用。

植物固醇

植物固醇是胆固醇的植物等价物。它们大量存在于植物油、坚果、种子和多叶蔬菜中。其主要成分为b-谷甾醇、菜油甾醇和豆甾醇[18,19]。最近，松木成为了植物固醇的廉价来源[20]。这种物质被称为塔罗油，是从松木的松香中提取出来的[21]。

由Grundy和他的同事们进行的早期研究发现，植物固醇为降低血胆固醇制剂。该项研究中给予大剂量（3g/d）的相对不溶性物质植物固醇[22]。其作用机制是降低胆固醇的吸收[18,22]。随着在脂肪中溶解植物固醇的技术的发展，可以将植物固醇溶解于人造黄油中[23,24]，且只需较低剂量即可降低血浆胆固醇。在一项Law进行的Meta分析中，2g/d剂量的植物固醇[25]可达到10%的接近最大的胆固醇减少量。固醇也可被氢化为



固烷醇，谷甾醇可被氢化为二氢谷甾醇，菜油甾醇可被氢化为甾醇氢化菜油甾醇，等等。之前认为这些氢化的固醇较非氢化固醇在降低胆固醇方面更为有效[26]。然而，最新数据显示，它们降低胆固醇的效能是相似的[23,24]。同时发现，固烷醇比固醇更不易吸收，在给以有效剂量后可导致极轻微的血液水平的升高[27]。

尽管植物固醇被FDA认定对降低冠心病风险具有积极作用[28]，并且NCEP ATP III也推荐利用其降低胆固醇[1]，然而对于其安全性的担忧不断增加[29]。据报道，植物固醇能限制脂溶性维生素的吸收，尽管可以看到脂溶性维生素在血浆中的吸收减少，然而这种减少并不重要，也不可能对饮食充足的个体产生重大意义[29,30]。更为严重的是，有观点提出，更高水平的植物固醇可能与冠心病有关[31]。那些对于ATP结合盒半转运蛋白G5/8多态性纯合子通常对固醇高吸收（胆固醇和植物固醇）[32-34]，并且可能在早期促进动脉疾病的发生[35,36]。此外，尽管对于谷固醇血症没有进行直接的流行病学调整，但据估计全世界有50～80例确诊病例[36]。然而，更为常见的杂合子并不表现为固醇高吸收，而且它们的血浆水平不受环境因子的影响[37]。另外，在植物固醇的血浆水平和冠状动脉钙化表现出的动脉硬化之间并未表现出关联[38]。最后，他汀类药物疗法与植物固醇血浆水平增高有关，其次与总体固醇吸收量增高有关。迄今为止，植物固醇升高的程度与他汀类药物使冠心病风险降低的效能尚无关联。

由于植物固醇降低血浆胆固醇的效能和它们应用的便利性，植物固醇已经成为以功能食品方法控制血脂的重要组成部分。

黏性纤维

早期研究表明，黏性纤维（例如胶质）能降低血浆胆固醇，而不溶性微粒纤维，例如麦麸，很大程度上没有作用[39-41]。研究表明，胆固醇降低效应与胆汁酸输出增加有关。这与考来烯胺相似，这是一种阴离子交换树脂，可以通过将胆固醇转换到肝胆汁酸合成上来降低胆固醇水平[42]。此外，纤维诱导胆汁酸损耗增加，其机制为通过物理捕获而不是化学结合。因此这一作用依赖于其黏性。在20世纪，大量的黏性纤维资源在这方面吸引了人们的兴趣，包括瓜耳胶、燕麦、大麦b-葡聚糖、欧车前和魔芋葡甘聚糖[43-47]。另外，有队列研究也表明，可溶性纤维（包括黏性纤维）与不可溶性纤维不同，前者与心脏的保护作用最为密切相关[48]。尽管有一些Meta分析会显示更小的效果[44]。黏性纤维的试验通常可显示血浆LDL胆固醇7%～9%的适度降低[49,50]，研究还表明，黏性纤维加入他汀类药物治疗中，其效果等同于双倍剂量的他汀类药物[51]。这个发现可从他汀类药物的剂量-反应曲线得到，该曲线在达到治疗剂量后不久即趋于平缓。

黏性纤维食品的问题在于食品的口感度和结肠纤维发酵导致的胃肠胀气。黏性纤维的有效剂量为5～10g/d，应用该剂量，不适症状通常是可以忍受的。另外，对于不完全发酵的纤维，例如欧车前，对受胃肠胀气影响的患者有作用。常见的高纤维食品包括燕麦糠和全燕麦、大麦、欧车前粉末、亚麻种皮；纯化纤维，例如瓜耳胶、胶质和魔芋葡甘聚糖；蔬菜，例如茄子和黄秋葵；水果，例如柿子。

还有一些纤维在加工过程中或是在保存过程中易于降解，其中燕麦b-葡聚糖在这方面非常敏感，可能与状态改变了谷类食品中的b-葡萄糖酶有关。这包括烘烤食品在冷冻时溶解性降低。

大豆蛋白

Sirtori 等进行的早期研究表明，大豆蛋白对于处理高胆固醇血症具有治疗潜能[52]。1995年，Anderson在大豆对血脂作用的研究中对所涉及的总共564位患者中的38位进行了回访研究[53]。Meta分析表明，平均服用47g/d的大豆蛋白，其LDL胆固醇下降12.9%。随后的Meta分析也显示了LDL胆固醇更为适度的降低[54-57]，并且美国心脏病协会（the American Heart Association ，AHA）对大豆的建议为，对大豆蛋白的最新研究显示LDL胆固醇的下降值为3%[58]。在这项分析中，大多数研究规定大豆蛋白的服用剂量为20～50g/d（23项研究中的18项）；另外5项研究规定的范围更高，且其中一项规定大豆蛋白每天为133g[58]。然而，这项分析也包括谷物拨片中经过高度处理和热加工的大豆[59]。但就其对降低胆固醇的作用而言，在碳水化合物存在的条件下，高温对蛋白质的作用很少被研究，但是从产生终末糖基化产物（advanced glycation endproducts，AGEs）的立场而言这仍可能会带来麻烦[60]。例如，异黄酮是否是构成大豆的低胆固醇血症效应的部分原因[61,62]，或者它是



否是能提高胆固醇[63,64]的重要氨基酸还是能降低LDL胆固醇的肽成分[64]（尤其是7S球蛋白片段[65]），都存在争议。装于胶囊的独立的异黄酮未被证明对降低胆固醇很有效。但服用大豆浓缩面食已显示可分别降低血浆总胆固醇7.3%和LDL胆固醇8.6%[66]。但大豆降低胆固醇的精确机制尚不完全清楚。Carroll认为，大豆中没有过多必需氨基酸是个优势，而许多动物蛋白中的过多必需氨基酸增加了肝胆固醇的生物合成[64]。另一方面，在体外，hepG2细胞表现出7S大豆球蛋白对载脂蛋白B的合成具有抑制作用，这已被用于说明与可能的蛋白质有关的因素，以解释大豆蛋白对高脂血症的有益作用[65]。

然而，即使饮食中的大豆蛋白仅仅减少LDL胆固醇3%～6%，而且取代富含饱和脂肪酸和胆固醇的食品可以再另外减少LDL胆固醇3%～6%。若与人为控制的试验组相对照，日常生活中食用大豆以替代肉类和全脂乳制品，可以有效降低LDL胆固醇6%～12%。这样的LDL胆固醇减少量无疑会有益于构成降低胆固醇的饮食组合。

坚果

坚果，包括豆类、花生，是最近加入到FDA许可的可减低心脏病风险的食品中去的[3]。一般而言，坚果过去对心脏病患者是禁用的，因为人们认为坚果属于高脂，并可导致发胖。然而，在过去的十年间，大量的大型群体研究表明，增加坚果摄入量（每周2～5份）可使心脏病风险减低35%，甚至更多（表31-1）[67-72]。此外，尽管大多数研究都是针对杏仁和胡桃，然而对个体坚果的临床研究显示，降低血浆LDL胆固醇的坚果还包括杏仁、胡桃、开心果、榛子、山核桃以及澳洲坚果（表31-2）[73-89]。这些研究不仅仅报告了LDL胆固醇的减低，还发现除HDL胆固醇增高以外，氧化LDL和总胆固醇/高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇比率的减低也显现出来[79]。并且，坚果导致显著体重增长的担忧也是没有依据的。大量研究表明，坚果可能减轻体重[90-93]，这可能是由于大量脂肪的不完全吸收和排泄的结果[94]。除此，杏仁也显现出在糖尿病患者中能修饰脂类，并对餐后葡萄糖及其氧化产物产生有益效用[95,96]。因此，当前对坚果的摄入提出了与10～20年前所截然不同的观点。

坚果降低血浆胆固醇的机制可能有很多，这取决于它们的单不饱和脂肪酸、植物固醇、植物蛋白和其他植物化学物质的含量。另外，胡桃中含有ω-3脂肪酸［a-亚麻油酸（ALA）］，该脂肪可通过非脂类机制而降低冠心病风险[97]。

坚果的降脂作用、高度的可口性以及饮食中可以摄入一把坚果（1oz或28g）的便宜性，使得这些食物成为降胆固醇饮食中的重要部分。

具有降低胆固醇功能的其他食品或食品成分

近年来尽管科学或监管机构认可的研究尚不统一，但人们认识到大量食品或食品成分可以修饰脂类危险因子，这些食品或食品成分包括红米酵母、植物素肉（真菌蛋白）、大蒜、普利醇以及共轭亚油酸。

红米酵母

红米酵母是在发酵大米过程中产生的一种他汀类物质（洛伐他汀）[98]。它是一种中药，并在西方经过了正规的测试。已有数据表明，2.4g红米酵母可使LDL胆固醇显著降低22%[13]。有趣的是，它不会使肝或肌肉的酶类产生改变，因此与通常在普通他汀类药物中观察到的现象不同[99]。由于原因尚未完全弄清楚，FDA还没有认可红米酵母在美国公开销售，而加拿大是允许其作为保健食品出口的。

植物素肉（真菌蛋白）

真菌蛋白植物素肉同大豆蛋白一样，也已表现出其可以降低血浆胆固醇的作用。而其机制与大豆蛋白是否相同，包括7S球蛋白的存在，或者多余的

表31-1 坚果和冠心病风险：流行病学研究

研究	终点	坚果摄入量	相对风险
Iowa妇女健康[69]	总CHD	≥每周4次	0.60
安息日基督复临信徒[70]	CHD	≥每周5次	0.45
CARE[71]	总CHD	≥每周5次	0.65
护理[68]	总CHD	≥每周2次	0.75
医师健康[67]	总心脏病	N/A	线性反比关系

CARE，胆固醇和复发事件试验；CHD，冠心病。



表31-2 坚果和冠心病风险：临床研究

作者	坚果种类	背景饮食	结果
Sebate et al，1993[85]	核桃	NCEP第一步（30%脂肪）	LDL↓
Spiller et al，1998[86]	杏仁	橄榄油（30%脂肪）	LDL↓
Chisholm et al，1998[74]	核桃	低脂（30%脂肪）	LDL↓
Edwards et al，1999[76]	开心果	高脂（37%脂肪）	LDL↓
Morgan et al，2000[83]	山核桃	自主选择无坚果	LDL↓
Curb et al，2000[75]	澳洲坚果	AHA（30%脂肪）	LDL↓
Zambon et al，2000[89]	核桃	地中海的（31%脂肪）	LDL↓
Rajaram et al，2001[84]	山核桃	NCEP第一步（30%脂肪）	LDL↓
Almario et al，2001[73]	核桃	低脂（20%脂肪）	LDL↓
Iwamoto et al，2002[81]	核桃	日本的（25%脂肪）	LDL↓
Lovejoy et al，2002[81]	杏仁	自主选择无坚果	LDL↓
Jenkins et al，2003[79]	杏仁	NCEP第二步（10%饱和脂肪）	LDL↓
Garg et al，2003[77]	澳洲坚果	自主选择无坚果（31%脂肪）	LDL↓
Spiller et al，2003[87]	杏仁	心脏安全（35%脂肪）	LDL↓
Tapsell et al，2004[88]	核桃	低脂（30%脂肪）	LDL↓
Kocyigit et al，2006[80]	开心果	自主选择无坚果	LDL↓
Mercanligil et al，2007[82]	榛子	自主选择无坚果（低脂）	LDL↓

AHA，美国心脏病协会；LDL，低密度脂蛋白；NCEP，国家胆固醇教育项目。

必需氨基酸的减少，尚不知道。然而，在一项摄入191g/d植物素肉的代谢研究中，可观察到血浆胆固醇减少量为9%[5]。而经摄入108g/d植物素肉进行随机研究酶胆固醇减少量为21%[4]。但植物素肉的应用在欧洲国家被极大程度地限制，这些国家存在着对转基因大豆的忧虑。而迄今为止，植物素肉很少在北美得到应用。不过，当另外的可以替代大豆的植物蛋白得以发现的时候，这种局面可能会发生变化。

大蒜

大蒜素是大蒜中的活性成分，很早就为人所知可以降低血浆胆固醇，并且大量针对大蒜的研究也显示出其可以使LDL胆固醇获得适度的降低[6,7]。尽管声称大蒜的无味制剂是有效的，然而最为成功的研究是应用具有独特气味的大蒜，这种气味在吃过大蒜的人的皮肤上可以很明显嗅到。其中在两项研究中，报道900mg大蒜和9.6mg大蒜素可分别使LDL胆固醇降低14.2%[6]和6.6%[7]。然而，另外许多研究则显示，大蒜对人体的血脂和脂蛋白没有作用[100-105]。迄今为止，并无任何关于大蒜值得关注的副作用的报道，除了很多人认为吃过大蒜的人的气味令人很不愉快。因此，大蒜很可能是合乎降低胆固醇的饮食，特别是在有大量吃大蒜的人的国家。

普利醇

普利醇是在天然资源（包括蜂蜡和甘蔗）中发现的长链脂肪醇。起初人们的兴趣在于自古巴甘蔗中提取出的普利醇。例如，有一小群古巴研究者的大量报告中说，普利醇降低血浆胆固醇的作用非常强大[8,9,106]。Castano 等研究表明，在12周内摄入10mg/d普利醇可以使患有Ⅱ型高胆固醇血症和高冠脉风险的老年患者降低LDL胆固醇24.4%[8]。然而，另一项应用相似剂量的加拿大研究显示，对患有高胆固醇血症的21个病例中进行为期28天的交叉试验，当摄入10mg/d甘蔗普利醇时不会对脂肪参数造成显著区别[10]。此外，所有的在古巴以外进行的试验都无法证明普利醇的降低胆固醇作用[107-110]。除非出现对当前趋势的重要逆转，否则普利醇将不会被推荐为



降血脂策略的一部分。

共轭亚油酸

共轭亚油酸（conjugated linoleic acid，CLA）的顺-9、反-11和反-10、顺-12异构体是细菌在食草动物的胃中以亚油酸为底物产生的。因此，可在乳制品和肉类中发现较低浓度的CLA。商业生产中，以氢氧化钠作用于亚油酸也可以大规模制造CLA。而且许多有益于健康的好处都可以归因于CLA，其中顺-9和反-11异构体与降低冠心病风险的关系最为密切[110]，而反-10和顺-12异构体则与肿瘤风险减低关系最为密切[111]。但大多数研究主要涉及啮齿类动物，而少数针对人类的研究尚未得到确切的结论，尽管CLA可能促进维持健康体重而不是减轻体重[11,12]。不过，只有进行更多的人类研究以确立清楚的证据，才能在临床环境中推荐使用CLA。

提高饮食效力的需要

尽管有多种饮食可以用来改善血脂危险因素，但就个体而言其影响很小。此外，尽管有可能在代谢控制条件下显著降低血脂[112]，但事实证明饱和脂肪和饮食中的胆固醇的简单限制很难在总人口中实现。随着他汀类药物在减低LDL胆固醇和心脏事件上越来越成功，如同早期试验中所显示（表31-3）[14-17]，对高危人群的指导线被向下修正，新的目标是70mg/dl（或1.89mmol/L），而不是100mg/dl（或2.00mmol/L）[113,114]。因此，尽管也提到饮食组合疗法的方式，但重点在于药物治疗[115]。

饮食组合疗法的起源

很明显，甚至在当前NCEP ATP Ⅲ的更新之前，人口众多的中年男性和绝经后妇女需要药物治疗以控制LDL胆固醇。事实上，据估计有一半在西苏格兰冠心病预防研究的人都将受益于他汀类药物的治疗[116,117]。因此产生了这样的问题：是否古人类基因和当代西方饮食和生活方式存在严重的不匹配。为了验证这一假说，人们进行了一系列的研究，以确定较为原始的饮食对当代人类血脂反应所起的作用。

其中，以10位血浆胆固醇正常的和中度高胆固醇血症的人为一组，两周摄入等热量的水果、蔬菜和坚果，可使LDL胆固醇降低35%[45]。这种饮食是专门设计来再现大约5万年前中新世末人类祖先的饮食类型。一时间，捕捉许多塑造人类基因组的进化压力的理论被详细论述。这种饮食量很大，需要试验对象每天每70kg体重摄入5.5kg食物。长远来看，这种饮食量将对消耗量提供一个天然的屏障，并会与现代的能量密集型饮食即与低体力活动相结合的且与目前肥胖率增加有关的饮食。形成鲜明的对比，这种饮食富含植物蛋白（93g/d）、膳食纤维（143g/d），植物固醇（1g/d）、坚果（杏仁和榛子64g/d），这是基于2000卡能量的饮食。但具有讽刺意味的是，这四类食物或食物成分涵盖了FDA现在基于其降低胆固醇的潜能所许可的降低心脏病风险的四个类别食物[2,3,28,118,119]。而且由FDA认可的降胆固醇食品是由NCEP ATP Ⅲ所

表31-3 一些早期他汀类药物的干预试验

实验	例数	LDL胆固醇降低%	事件	与安慰剂对比
WOSCOPS[117] 普伐他汀	6595	26%	MI，CHD死亡	事件发生减少30%
AFCAPS/TexCAPS[14] 洛伐他汀	6605	25%	MI，CHD死亡	事件发生减少36%
PROSPER[16] 普伐他汀	5804	34%	MI，CHD死亡，CVA	事件发生减少13%
HPS[15] 辛伐他汀	20536	35%	非新生儿MI，CHD死亡	事件发生减少26%

AFCAPS/TexCAPS，空军/德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究；CHD，冠心病；CVA，脑血管病；HPS，心脏保护研究；LDL，低密度脂蛋白；MI，心肌梗死；PROSPER，普伐他汀应用于老年人风险的前瞻性研究；WOSCOPS，西苏格兰冠心病预防研究。



推荐的，以黏性纤维和植物固醇来增强饮食的降胆固醇潜能[120]。对功能食品的这两种支持，加之祖先的富含降胆固醇成分的饮食，这是饮食组合疗法对降脂功能重要性的呈现，并可促进应用饮食组合疗法来控制血清胆固醇的增长。

饮食组合疗法降低胆固醇

尽管从定义来看，饮食是所有食品的组合，但仅仅在最近，许多具有降脂功能的食品才被有意识地应用于一起，构成一种简单的饮食。首先，将食品结合在一起的动力在于单独运用食品的策略缺乏作用，相比之下，他汀类物质在降低血清胆固醇时的作用则相当大而持续。此外，一再有研究证明LDL胆固醇的降低与相同比例的冠心病的降低有关。这使得许多在临床工作中负责血脂控制的医生要考虑，饮食可能仅仅是药物治疗的辅助手段，而绝不是主要的治疗方式。

然而，单独的大豆、黏性纤维、植物固醇和坚果（杏仁）能降低LDL胆固醇5%，甚至更多，而且单单一种低饱和度脂肪和低胆固醇饮食就能够导致胆固醇更进一步的降低达10%。这样的认识表明，能使血清LDL胆固醇降低约30%在治疗上是可能的（表31-4），这与第一代他汀类药物相似[121]。此外，还有一系列代谢控制的研究表明，这是能够达到的[122,123]，并且这种LDL胆固醇的降低仅仅比同一组降脂效果摄入第一代他汀类药物洛伐他汀（20mg）的试验对象LDL胆固醇的降低2%～3%[124]。另外，不仅仅降LDL胆固醇而言是有益的，而且C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）（一种冠心病的非含脂危险因子[125]）也降低了。

重要的挑战在于，当不再提供试验对象所要摄入的食品时，这种饮食疗法是否能够长期维持。例如，为期一年的研究数据表明，LDL胆固醇降低13.6%，总胆固醇/HDL胆固醇的比率降低12.7%，其中有三分之一的试验对象的LDL胆固醇减少超过20%，这与他们服用他汀类药物所达到的效果相似[126]。不过，试验组中效果的差异可以受基因差别的影响，但是更为深远的影响体现在依从性上，因为治疗效果好或坏的相同实验对象，当给予代谢控制饮食时，长期来看效果一律都很好[126]。除LDL胆固醇降低之外，血压也会降低，从开始的122/74mmHg降低到一年之后的118/72mmHg[127]。此外，在血压较高的实验对象中，其血压降低与高血压的膳食策略（the Dietary Approaches to Stop Hypertension，DASH）相似[128]。另外，在一年中也有血液系统的改变，即有降低冠心病风险的征象：特别要指出的是，白细胞数目和中性粒细胞/淋巴细胞的比率降低[129]，这与CRP水平的降低是伴行的。

饮食组合：实际应用

许多教训是从一年期的饮食中吸取的。首先，饮食越接近于素食，则其效果越好。虽然在一年末的时候，只有少数试验对象采用完全素食饮食。但是在试验对象中，肉类和饱和脂肪的摄入大大减少了。其中红肉减少到四分之一，而饱和脂肪则减少到6%，甚至更少[126]。我们给予的详细饮食建议如表31-5所示，清单（表31-6）所列是个体为达到饮食组合成分要求所应摄取的目标且每周所完成的量。不过，外出就餐也是个问题，建议给予参与者一些有用的小技巧，这些小技巧无论是外出还是在家就餐都是适用的（表31-7）。

相似的组合方式

许多关于饮食组合的研究显示出趋于一致的

表31-4 联合饮食组合中的降胆固醇成分

		LDL降低%
NCEP第二步饮食		10%
饮食组合成分	黏性纤维	5%
	植物蛋白	5%
	植物固醇	5%
	坚果（杏仁）	5%
总数		30%

LDL，低密度脂蛋白。NCEP，国家胆固醇教育项目。

表31-5	基于2000卡热量的饮食组合所推荐或允许的食品		
食品组合及用量	份数	食品举例	食品类型
黏性纤维（20g/d）	7份/天（3克/份） （1克/份）	1/2杯干燕麦麸 1片燕麦麸面包（50g） 1/4杯干大麦 2tsp（3.5g）欧车前果壳 1/2杯黄秋葵 2杯茄子	燕麦麸、燕麦粥、燕麦片、燕麦面包、大麦、含欧车前谷物 黄秋葵、茄子
大豆蛋白（45g/d）	7份/天 （6.25克/份）	1杯低盐或特浓的豆奶饮料 1/4杯特硬低脂豆腐 4片大豆熟食 1份大豆汉堡 1份大豆热狗	豆奶饮料、豆腐、大豆蛋白肉类似物、大豆
其他植物蛋白（12～16g/d）	1份/天（8～16克/份）	1/2杯熟豆、小扁豆或三角豆 1杯即时绿豆汤或即时素食辣椒	黑豆/肾豆/白芸豆 黄/红/绿扁豆、豌豆、黑眼豌豆
植物固醇（2g/d）	5份/天（0.4克/份）	5茶匙植物固醇人造黄油	澳大利亚人造黄油、控制
坚果（杏仁）42g/d	1.5份/天（28克/份）	28g杏仁	杏仁
水果和蔬菜	10份	1杯生的叶菜 1/2杯熟菜 3/4杯熟菜或水果汁 1个中等水果 1/4杯干果 1/2杯新鲜、冷冻或罐头水果	西红柿、胡萝卜、青豆、南瓜、西兰花、羽衣甘蓝、菠菜、洋蓟、青豆、红薯、杏、香蕉、椰枣、葡萄、柑橘、橙汁、柚子、芒果、西瓜、桃子、菠萝、李子、葡萄干、草莓、橘子
高MUFA油和人造黄油	4份/天（5克/份）	1茶匙人造黄油 1茶匙油	橄榄油、菜籽油、植物固醇"淡化"人造黄油
甜食	2份（10克/份）	1 1/2茶匙草莓酱	糖，双果酱
不提倡：无脂或低脂乳制品	每周0或2份	1杯奶、1杯酸奶、1/2杯奶酪	脱脂酸奶、低脂酸奶、不含脂肪奶酪或脱脂干酪
鸡蛋白和鸡蛋替代品	相当于每周0份或≤3个整鸡蛋	50g鸡蛋白或鸡蛋替代品	鸡蛋白、鸡蛋替代品
家禽和鱼类	每周0份或≤3份	85g煮熟的家禽或鱼	白家禽肉、无皮，任何鱼
牛羊肉	每周0份	85g煮熟的肉	精肉或超瘦红肉

MUFA，单不饱和脂肪酸。
LDL，低密度脂蛋白；NCEP，国家胆固醇教育项目。

表31-6	基于2000卡饮食所需饮食组合的每日清单									
需要的成分（数量）	每日需要的份数	食品举例	星期一	星期二	星期三	星期四	星期五	星期六	星期天	每周总分量
黏性纤维	7份 1/3份	燕麦麸（干）：1/2杯 燕麦面包：1片 大麦（干）：1/4杯 欧车前果壳：2茶匙 黄秋葵（冷冻）：1/2杯 茄子（生）：2杯								
大豆蛋白	7份	大豆饮料（清淡）：1杯 大豆饮料（强化）：1杯 豆腐（特硬，低脂）：1/4杯 大豆熟食片：4片 大豆汉堡包：1整个 大豆热狗：1整个								
植物固醇	5份	高伦雅芙大餐（Pro-activ spread）：1茶匙								
坚果（杏仁）	1.5份	杏仁：1把或24个坚果								
理想的日常分量			20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	
你的每日分量										



表31-7	外出就餐和居家吃饭而设的小技巧
当尝试遵循饮食组合时，素食餐厅是你的最好选择；中国和印度餐馆在这方面很有益处。但即便是在普通餐馆，下列小技巧可以帮助你做出更好的选择。	
尝试选择带有豆腐的菜肴。	
尝试以蔬菜为主的菜肴（蔬菜卷/套、炒菜、咖喱、三明治）。	
带有豆腐的菜肴作为主菜或次主菜是很好的选择。	
尝试带有茄子和（或）黄秋葵的菜肴。	
尝试三角豆（豆沙）或小扁豆（印度达尔）制成的食品。	
素汉堡是一个不错的选择（如果可能的话选择大豆汉堡）。	
含有大量蔬菜和各种豆类（蚕豆、扁豆、三角豆）的三明治是很好的选择。	
用大麦、豆类和大量蔬菜做的汤是很好的选择。	
水果、水果冰（冰激凌）和用大豆做的奶昔/果汁/酸奶是很好的甜品选择。	
尝试豆奶或大豆奶昔。	
尝试大豆（煮）替代土豆或米饭。	
为获得最佳结果，我们建议包含数量充足的燕麦麸、大麦、黄秋葵、茄子、大豆及豆制品、坚果、荚豆、富含植物固醇的人造黄油的素食饮食。	

结论。若与一份标准的、充足的低脂饮食相比较，在一项由Gardner等人进行的研究中表现出的一系列更为温和的饮食变化，可使LDL胆固醇显著减少（0.36mmol/L；9.3%）[130]。这项研究也包括了大豆蛋白、坚果以及黏性纤维的许多来源，并同时伴有肉类摄入的减少。

另外由Blandy进行的较为大型的对植物固醇和大豆的研究也显示，该类食品组合在一定范围对心血管的保护作用，包括LDL胆固醇显著降低14.8%、甘油三酯显著降低44.8%[131]。这种联合疗法在疾病的药理学治疗上是很常见的，而饮食似乎是以相同的方式获益。

小结

饮食治疗仍不能取代药物的应用，但至少它能增加通过改善饮食成功控制血脂的病人数目。此外，饮食治疗也可能使药物应用的剂量减小，以避免药物副作用的发生。

不过，对降低血脂的饮食组合，需要更多的经验。这对应用这种饮食干预以确定冠心病相关的主要终点和次要终点是很有必要的。

（驰　骋　译）

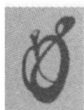
参考文献

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
2. US-FDA: United States Food and Drug Administration. FDA Final Rule for Food Labeling: Health Claims: Soy Protein and Coronary Heart Disease (Federal Register 64 57699–57733). 1999.
3. US-FDA: United States Food and Drug Administration. Food Labeling: Health Claims: Nuts & Heart Disease (Federal Register Docket No. 02P-0505). 2003.
4. Turnbull WH, Leeds AR, Edwards DG: Mycoprotein reduces blood lipids in free-living subjects. *Am J Clin Nutr* 1992;55: 415–419.
5. Turnbull WH, Leeds AR, Edwards GD: Effect of mycoprotein on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 1990;52:646–650.
6. Adler AJ, Holub BJ: Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentrations in hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1997;65:445–450.
7. Kannar D, Wattanapenpaiboon N, Savige GS, et al: Hypocholesterolemic effect of an enteric-coated garlic supplement. *J Am Coll Nutr* 2001;20:225–231.
8. Castano G, Mas R, Fernandez JC, et al: Effects of policosanol in older patients with type II hypercholesterolemia and high coronary risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M186–M192.
9. Castano G, Mas R, Fernandez L, et al: Effects of policosanol 20 versus 40 mg/day in the treatment of patients with type II hypercholesterolemia: a 6-month double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Res* 2001;21:43–57.
10. Kassis AN, Jones PJ: Lack of cholesterol-lowering efficacy of Cuban sugar cane policosanols in hypercholesterolemic persons. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1003–1008.
11. Salas-Salvado J, Marquez-Sandoval F, Bullo M: Conjugated linoleic acid intake in humans: a systematic review focusing on its effect on body composition, glucose, and lipid metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:479–488.
12. Wang YW, Jones PJ: Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:941–955.
13. Heber D, Yip I, Ashley JM, et al: Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999;69:231–236.
14. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. 1998;*JAMA* 279:1615–1622.
15. Heart Protection Society Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
17. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.



18. Jones PJ, MacDougall DE, Ntanios F, et al: Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75:217–227.
19. Patch CS, Tapsell LC, Williams PG, et al: Plant sterols as dietary adjuvants in the reduction of cardiovascular risk: theory and evidence. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:157–162.
20. Plat J, Mensink RP: Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 2000;148:101–112.
21. Jones PJ, Howell T, MacDougall DE, et al: Short-term administration of tall oil phytosterols improves plasma lipid profiles in subjects with different cholesterol levels. *Metabolism* 1998;47: 751–756.
22. Lees AM, Mok HY, Lees RS, et al: Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis* 1977;28: 325–338.
23. Fransen HP, de Jong N, Wolfs M, et al: Customary use of plant sterol and plant stanol enriched margarine is associated with changes in serum plant sterol and stanol concentrations in humans. *J Nutr* 2007;137:1301–1306.
24. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, et al: Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:715–725.
25. Law M: Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861–864.
26. Miettinen TA, Gylling H: Plant stanol and sterol esters in prevention of cardiovascular diseases. *Ann Med* 2004;36:126–134.
27. Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY, et al: Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res* 2000;41:697–705.
28. US-FDA: United States Food and Drug Administration. FDA Authorizes New coronary Heart Disease Health Claim for Plant Sterol and Plant Stanol Esters (Docket No. 001-1275, OOP-1276). 2000.
29. Berger A, Jones PJ, Abumweis SS: Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids Health Dis* 2004;3:5.
30. Noakes M, Clifton P, Ntanios F, et al: An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 2002;75:79–86.
31. Assmann G, Cullen P, Erbey J, et al: Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case–control analysis of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:13–21.
32. Hubacek JA, Berge KE, Cohen JC, et al: Mutations in ATP-cassette binding proteins G5 (ABCG5) and G8 (ABCG8) causing sitosterolemia. *Hum Mutat* 2001;18:359–360.
33. Miwa K, Inazu A, Kobayashi J, et al: ATP-binding cassette transporter G8 M429V polymorphism as a novel genetic marker of higher cholesterol absorption in hypercholesterolaemic Japanese subjects. *Clin Sci (Lond)* 2005;109:183–188.
34. Weggemans RM, Zock PL, Tai ES, et al: ATP binding cassette G5 C1950G polymorphism may affect blood cholesterol concentrations in humans. *Clin Genet* 2002;62:226–229.
35. Salen G, Shefer S, Nguyen L, et al: Sitosterolemia. *J Lipid Res* 1992;33:945–955.
36. Sudhop T, von Bergmann K: Sitosterolemia—a rare disease. Are elevated plant sterols an additional risk factor? *Z Kardiol* 2004;93:921–928.
37. Kwiterovich PO Jr, Chen SC, Virgil DG, et al: Response of obligate heterozygotes for phytosterolemia to a low-fat diet and to a plant sterol ester dietary challenge. *J Lipid Res* 2003;44: 1143–1155.
38. Wilund KR, Yu L, Xu F, et al: No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2326–2332.
39. Jenkins DJ, Newton C, Leeds AR, et al: Effect of pectin, guar gum, and wheat fibre on serum-cholesterol. *Lancet* 1975;1: 1116–1117.
40. Kay RM, Truswell AS: Effect of citrus pectin on blood lipids and fecal steroid excretion in man. *Am J Clin Nutr* 1977;30: 171–175.
41. Palmer GH, Dixon DG: Effect of pectin dose on serum cholesterol levels. *Am J Clin Nutr* 1966;18:437–442.
42. Daggy BP, O'Connell NC, Jerdack GR, et al: Additive hypocholesterolemic effect of psyllium and cholestyramine in the hamster: influence on fecal sterol and bile acid profiles. *J Lipid Res* 1997;38:491–502.
43. Arvill A, Bodin L: Effect of short-term ingestion of konjac glucomannan on serum cholesterol in healthy men. *Am J Clin Nutr* 1995;61:585–589.
44. Brown L, Rosner B, Willett WW, et al: Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30–42.
45. Jenkins DJ, Kendall CW, Popovich DG, et al: Effect of a very-high-fiber vegetable, fruit, and nut diet on serum lipids and colonic function. *Metabolism* 2001;50:494–503.
46. Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr, et al: Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. *JAMA* 1992;267:3317–3325.
47. Truswell AS: Meta-analysis of the cholesterol-lowering effects of dietary fiber. *Am J Clin Nutr* 1999;70:942–943.
48. Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, et al: Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004;164:370–376.
49. Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, et al: Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000;71:472–479.
50. Olson BH, Anderson SM, Becker MP, et al: Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis. *J Nutr* 1997;127:1973-1980.
51. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A: Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005;165:1161–1166.
52. Sirtori CR, Agradi E, Conti F, et al: Soybean-protein diet in the treatment of type-II hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1977;1: 275–277.
53. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME: Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333:276–282.
54. Reynolds K, Chin A, Lees KA, et al: A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *Am J Cardiol* 2006;98:633–640.
55. Taku K, Umegaki K, Sato Y, et al: Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1148–1156.
56. Zhan S, Ho SC: Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005;81:397–408.
57. Zhuo XG, Melby MK, Watanabe S: Soy isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *J Nutr* 2004;134:2395–2400.
58. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al: Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006;113:1034–1044.
59. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, et al: Effect of soy-based breakfast cereal on blood lipids and oxidized low-density lipoprotein. *Metabolism* 2000;49:1496–1500.
60. Negrean M, Stirban A, Stratmann B, et al: Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1236–1243.
61. Crouse JR 3rd, Morgan T, Terry JG, et al: A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999;159:2070–2076.
62. Gardner CD, Newell KA, Cherin R, et al: The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:728–735.
63. Carroll KK: Dietary protein, cholesterolemia and atherosclerosis. *CMAJ* 1992;147:900.
64. Carroll KK: Review of clinical studies on cholesterol-lowering response to soy protein. *J Am Diet Assoc* 1991;91:820–827.
65. Lovati MR, Manzoni C, Gianazza E, et al: Soy protein peptides regulate cholesterol homeostasis in Hep G2 cells. *J Nutr* 2000;130:2543–2549.

66. Sadler MJ: Soy and Health 2006. Clinical evidence—dietetic application. British Nutrition Foundation: *Nutrition Bulletin* 2007;32:85–90.
67. Albert CM, Gaziano JM, Willett WW, Socks FM: Nut consumption and decreased risk of sudden cardiac death in the Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1382–1387.
68. Brown L, Rosner B, Willett WW, Socks FM: Nut consumption and risk of recurrent coronary heart disease. *FASEB* 1999;13:A538.
69. Ellsworth JL, Kushi LH, Folsom AR: Frequent nut intake and risk of death from coronary heart disease and all causes in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:372–377.
70. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, et al: A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992;152:1416–1424.
71. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al: Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341–1345.
72. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, et al: The effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev* 2001;59:103–111.
73. Almario RU, Vonghavaravat V, Wong R, et al: Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 2001;74:72–79.
74. Chisholm A, Mann J, Skeaff M, et al: A diet rich in walnuts favourably influences plasma fatty acid profile in moderately hyperlipidaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:12–16.
75. Curb JD, Wergowske G, Dobbs JC, et al: Serum lipid effects of a high-monounsaturated fat diet based on macadamia nuts. *Arch Intern Med* 2000;160:1154–1158.
76. Edwards K, Kwaw I, Matud J, et al: Effect of pistachio nuts on serum lipid levels in patients with moderate hypercholesterolemia. *J Am Coll Nutr* 1999;18:229–232.
77. Garg ML, Blake RJ, Wills RB: Macadamia nut consumption lowers plasma total and LDL cholesterol levels in hypercholesterolemic men. *J Nutr* 2003;133:1060–1063.
78. Iwamoto M, Imaizumi K, Sato M, et al: Serum lipid profiles in Japanese women and men during consumption of walnuts. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:629–637.
79. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al: Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation* 2002;106:1327–1332.
80. Kocyigit A, Koylu AA, Keles H: Effects of pistachio nuts consumption on plasma lipid profile and oxidative status in healthy volunteers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:202–209.
81. Lovejoy JC, Most MM, Lefevre M, et al: Effect of diets enriched in almonds on insulin action and serum lipids in adults with normal glucose tolerance or type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1000–1006.
82. Mercanligil SM, Arslan P, Alasalvar C, et al: Effects of hazelnut-enriched diet on plasma cholesterol and lipoprotein profiles in hypercholesterolemic adult men. *Eur J Clin Nutr* 2007;61: 212–220.
83. Morgan WA, Clayshulte BJ: Pecans lower low-density lipoprotein cholesterol in people with normal lipid levels. *J Am Diet Assoc* 2000;100:312–318.
84. Rajaram S, Burke K, Connell B, et al: A monounsaturated fatty acid-rich pecan-enriched diet favorably alters the serum lipid profile of healthy men and women. *J Nutr* 2001;131:2275–2279.
85. Sabate J, Fraser GE, Burke K, et al: Effects of walnuts on serum lipid levels and blood pressure in normal men. *N Engl J Med* 1993;328:603–607.
86. Spiller GA, Jenkins DA, Bosello O, et al: Nuts and plasma lipids: an almond-based diet lowers LDL cholesterol while preserving HDL cholesterol. *J Am Coll Nutr* 1998;17:285–290.
87. Spiller GA, Miller A, Olivera K, et al: Effects of plant-based diets high in raw or roasted almonds, or roasted almond butter on serum lipoproteins in humans. *J Am Coll Nutr* 2003;22:195–200.
88. Tapsell LC, Gillen LJ, Patch CS, et al: Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2777–2783.
89. Zambon D, Sabate J, Munoz S, et al: Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Ann Intern Med* 2000;132:538–546.
90. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082–2090.
91. Rajaram S, Sabate J: Nuts, body weight and insulin resistance. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl 2):S79–S86.
92. Sabate J, Cordero-Macintyre Z, Siapco G, et al: Does regular walnut consumption lead to weight gain? *Br J Nutr* 2005;94:859–864.
93. Wong JM, Kendall CW, Esfahani A, et al: Effectiveness of a vegan based high soy protein diet on weight loss and serum lipids. *FASEB J* 2007;21:111.8.
94. Ellis PR, Kendall CW, Ren Y, et al: Role of cell walls in the bioaccessibility of lipids in almond seeds. *Am J Clin Nutr* 2004;80:604–613.
95. Jenkins DJ, Kendall CW, Josse AR, et al: Almonds decrease postprandial glycemia, insulinemia, and oxidative damage in healthy individuals. *J Nutr* 2006;136:2987–2992.
96. Josse AR, Kendall CW, Augustin LS, et al: Almonds and postprandial glycemia—a dose-response study. *Metabolism* 2007;56:400–404.
97. Mozaffarian D: Does alpha-linolenic acid intake reduce the risk of coronary heart disease? A review of the evidence. *Altern Ther Health Med* 2005;11:24–30; quiz 31, 79.
98. Endo A: Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a Monascus species. *J Antibiot (Tokyo)* 1979;32: 852–854.
99. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002;33:2337–2341.
100. Berthold HK, Sudhop T, von Bergmann K: Effect of a garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1900–1902.
101. Gardner CD, Chatterjee LM, Carlson JJ: The effect of a garlic preparation on plasma lipid levels in moderately hypercholesterolemic adults. *Atherosclerosis* 2001;154:213–220.
102. Gardner CD, Lawson LD, Block E, et al: Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2007;167:346–353.
103. Isaacsohn JL, Moser M, Stein EA, et al: Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1189–1194.
104. Superko HR, Krauss RM: Garlic powder, effect on plasma lipids, postprandial lipemia, low-density lipoprotein particle size, high-density lipoprotein subclass distribution and lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:321–326.
105. Turner B, Molgaard C, Marckmann P: Effect of garlic (Allium sativum) powder tablets on serum lipids, blood pressure and arterial stiffness in normo-lipidaemic volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2004;92:701–706.
106. Castano G, Fernandez L, Mas R, et al: Effects of addition of policosanol to omega-3 fatty acid therapy on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolaemia. *Drugs R D* 2005;6:207–219.
107. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, et al: Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2262–2269.
108. Cubeddu LX, Cubeddu RJ, Heimowitz T, et al: Comparative lipid-lowering effects of policosanol and atorvastatin: a randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2006;152:982.e1–5.
109. Dulin MF, Hatcher LF, Sasser HC, et al: Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1543–1548.
110. Tricon S, Burdge GC, Kew S, et al: Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004;80:614–620.
111. Cho HJ, Kim EJ, Lim SS, et al: Trans-10,cis-12, not cis-9,trans-11, conjugated linoleic acid inhibits G1-S progression in HT-29 human colon cancer cells. *J Nutr* 2006;136:893–898.
112. Schaefer EJ, Lichtenstein AH, Lamon-Fava S, et al: Effects of National Cholesterol Education Program Step 2 diets relatively high or relatively low in fish-derived fatty acids on plasma lipoproteins in middle-aged and elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1996;63:234–241.



113. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, et al: Canadian Cardiovascular Society position statement—recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22:913–927.
114. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al: Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med* 2006;119:676–683.
115. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
116. Gotto AM Jr, Grundy SM: Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial data issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting. *Circulation* 1999;99:E1–E7.
117. WOSCOPS: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440–1445.
118. US-FDA: United States Food and Drug Administration. Food Labeling: Health Claims: Soluble Fiber from Whole Oats and Risk of Coronary Heart Disease (Docket No. 95P-0197:15343–15344). 2001.
119. US-FDA: United States Food and Drug Administration. Food Labeling: Health Claims: Soluble Fiber from Certain Foods and Coronary Heart Disease (Docket No. 96P-0338). 1998.
120. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
121. Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner D, et al: A dietary portfolio approach to cholesterol reduction: combined effects of plant sterols, vegetable proteins, and viscous fibers in hypercholesterolemia. *Metabolism* 2002;51:1596–1604.
122. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al: The effect of combining plant sterols, soy protein, viscous fibers, and almonds in treating hypercholesterolemia. *Metabolism* 2003;52:1478–1483.
123. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al: Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003;290:502–510.
124. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al: Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr* 2005;81:380–387.
125. Ridker PM, Morrow DA: C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003;21:315–325.
126. Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA, et al: Assessment of the longer-term effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83:582–591.
127. Jenkins DJ, Kendall CW, Faulkner DA, et al: Long-term effects of a plant-based dietary portfolio of cholesterol-lowering foods on blood pressure. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(6):781–788.
128. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336:1117–1124.
129. Jenkins DJ, Kendall CW, Nguyen TH, et al: Effect on hematologic risk factors for coronary heart disease of a cholesterol reducing diet. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:483–492.
130. Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, et al: The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:725–733.
131. Lukaczer D, Liska DJ, Lerman RH, et al: Effect of a low glycemic index diet with soy protein and phytosterols on CVD risk factors in postmenopausal women. *Nutrition* 2006;22:104–113.

第 32 章

治疗目标的进展

Philip Barter

引言

血浆脂质及脂蛋白在动脉粥样硬化的发展过程中起着重要的作用，这一点已达成共识。脂质紊乱的治疗，不管是生活方式干预或是应用降脂药物，均可降低由动脉粥样硬化所致心血管事件的风险性。随着他汀类等能够降低致动脉粥样硬化脂蛋白的药物的出现，显著降低大多数心血管事件风险性已成为可能。

本章主要讨论几个问题，包括哪些血浆脂质成分应作为治疗靶点，何种水平能达到最大获益，是否不同人群中降脂治疗的目标不同，以及将血脂作为治疗靶点的证据强度。

低密度脂蛋白

大规模的流行病学研究已证明低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇水平是心血管事件强有力的预测因子[1,2]。降低LDL-C的他汀类等药物可降低心血管事件危险性，是现代医学中已证实的最有力的证据之一。

他汀类药物临床终点试验（表32-1）包括在入选时无明显心血管疾病表现的人群中进行的一级预防研究[3-9]以及针对有心血管疾病表现人群的二级预防研究[3,9-15]。降低LDL-C水平可减少致死性及非致死性心肌梗死、卒中、不稳定型心绞痛以及血运重建的需求。与LDL-C降低相关的心血管获益，在男性及女性、年轻与老年患者、起始治疗前有或无明显心血管疾病患者、急性冠脉综合征患者[16]、既往有缺血性卒中患者[15]、糖尿病或代谢综合征患者[3,7,17]、高血压患者等人群中都无疑得到了证明。这些试验的结果惊人地一致。

最近一个包括14项他汀类随机试验共90 056例患者的Meta分析证明，LDL-C每降低40mg/dl（1.0mmol/L），全因死亡率降低12%，心肌梗死或冠状动脉相关的死亡率降低23%，冠状动脉血运重建率降低24%，致死性或非致死性卒中发生率降低17%（图32-1）[18]。以上差异均有显著性。这一分析也证明了主要血管事件的减少与LDL-C的下降程度成比例。

因此，LDL-C现在被作为降低心血管事件危险性的治疗靶点。

大量证据证明，应用降脂药物进行治疗时，罹患心血管事件的风险与LDL-C所达到的水平直接相关，并且独立于治疗前水平[19]。当LDL-C基线水平不高时，降脂治疗也可使高危患者显著受益[3]。该试验并没有明确LDL-C水平降低至何种阈值不再获益。

目前许多指南建议对于心血管事件高危患者，应将LDL-C控制在100mg/dl（2.6mmol/L）以下[20,21]，鉴于最近期的证据，美国国家胆固醇教育计划成人治疗组Ⅲ（National

表32-1	他汀类临床终点试验				
试验	药物	数量及性别	年龄（岁）	随访时间（年）	主要终点
初级预防					
WOSCOPS	普伐他汀	6595 男性	45～64	4.9	CHD 事件
AFCAPS/TexCAPS	洛伐他汀	5608 男性，997 女性	45～73	5.2	CHD 事件
ASCOT-LLA	阿托伐他汀	8363 男性，1942女性	40～79	3.3	CHD 死亡及MI
ALLHAT-LLT	普伐他汀	5304男性，5051女性	55	4.8	全因死亡
初级加二级预防					
HPS	辛伐他汀	15 454男性，5082女性	40～80	5.0	血管事件
PROSPER	普伐他汀	2804男性，3000女性	70～82	3.2	CHD 死亡、MI、卒中
二级预防					
4S	辛伐他汀	3617男性，827女性	35～70	5.4	全部死亡
CARE	普伐他汀	3583男性，576女性	21～75	5.0	CHD 事件
LIPID	普伐他汀	7498男性，1516女性	31～75	6.0	CHD 死亡
PROVE IT	阿托伐他汀，普伐他汀	3251男性，911女性	平均 58	2.0	死亡、MI、UAP、血运重建、卒中
TNT	阿托伐他汀 10mg vs. 80 mg	8099男性，2002女性	平均 61	4.9	主要心血管事件
IDEAL	阿托伐他汀，普伐他汀	7187男性，1701女性	平均 62	4.8	主要心血管事件

CHD，冠心病；MI，心肌梗死；UAP，不稳定型心绞痛。

Cholesterol Educ ation Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）建议在高危患者中应将LDL-C水平控制在70mg/dl（1.8mmol/L）以下[19]。重要的是，支持这一观点的证据非常充分。例如，强化降脂逆转动脉粥样硬化进展的REVERSAL（Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering）试验，入选的均为有冠状动脉疾病的患者，对比了强化降脂治疗［使LDL-C<79mg/dl（2.05mmol/L）］与常规降脂治疗［使LDL-C<110mg/dl（2.85 mmol/L）］的效果[22]。结果显示，强化降脂治疗的患者，冠状动脉粥样硬化的进展显著降低。普伐他汀和阿托伐他汀评价及抗炎治疗（Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy，PROVE IT）研究，对比了急性冠脉综合征患者强化降脂与常规降脂的疗效[16]，应用阿托伐他汀80mg/d强化降脂治疗，可使LDL-C平均水平达到62mg/dl（1.60mmol/L），而普伐他汀40mg/d常规降脂可使LDL-C平均达到95mg/dl（2.5mmol/L）。强化治疗组心血管事件发生率降低16%（$P<0.005$）。

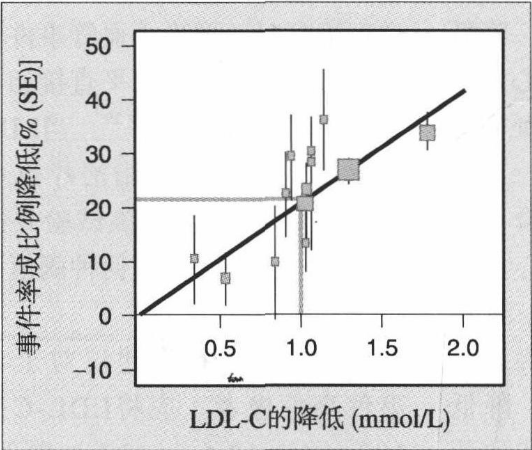


图32-1 14项试验（n=90056）的Meta分析显示应用他汀类治疗可减少主要心血管事件。LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇。（*From Ref. 18.*）

治疗新目标（Treatment to New Targets，TNT）研究也进一步支持"低一些更好"这一假设。TNT试验包括了超过10000例稳定性冠心病的患者[12]，阿托伐他汀10mg/d或80mg/d可分别使平均LDL-C达到101mg/dl（2.6mmol/L）及77mg/dl（2.0mmol/L），强化治疗组主要心血管事件发生率比非强化组下降22%（$P<0.001$）。近期的积极降脂减少终点事件研究

（Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering，IDEAL）也得到了相似的结论。此试验对比了低剂量辛伐他汀与大剂量阿托伐他汀的疗效[13]。低剂量辛伐他汀组LDL-C水平为104mg/dl（2.7mmol/L），大剂量阿托伐他汀组LDL-C水平为84mg/dl（2.2mmol/L）。主要终点事件（主要冠脉事件）的降低两组无统计学差异（11%，*P*=0.07）。然而，强化治疗组主要心血管事件发生率比非强化治疗组下降13%，并且有统计学差异（*P*=0.02）。

这些试验的结果支持心血管事件高危患者LDL-C目标值应在70～80mg/dl（1.8～2.1mmol/L）之间（图32-2）。将来试验的结果有可能支持高危患者LDL-C治疗目标应更低。是否如此低的LDL-C水平应作为所有人的目标值仍不确定。低危患者强化降低LDL-C治疗的获益必须权衡长期大量应用他汀类药物的潜在危险及花费。在低危患者，LDL-C目标值小于100mg/dl（2.6mmol/L）可能存在争议。

非高密度脂蛋白胆固醇

LDLs并非血浆中唯一的致动脉粥样硬化脂蛋白[23]。富含甘油三酯的脂蛋白，如极低密度脂蛋白（very-low-density lipoproteins，VLDLs）和乳糜微粒（尤其是这些脂蛋白的部分代谢颗粒）具有潜在的致动脉粥样硬化作用，但在测定LDL胆固醇时，不包括它们。因此有人建议将全部致动脉粥样硬化脂蛋白的水平作为危险性的预测因子及治疗的目标更为合理。一种可行的方法是测定非高密度脂蛋白胆固醇（non-HDL-C）水平。这包括了所有致动脉粥样硬化脂蛋白中的胆固醇。Non-HDL-C水平很容易计算，即血浆全部胆固醇水平与HDL胆固醇的差值。

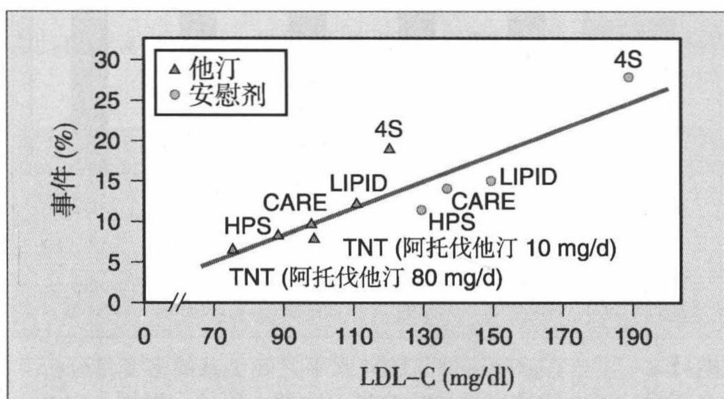


图32-2 主要他汀类试验中低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平与临床心血管事件发生率的关系。(*From Ref. 12.*)

NCEP ATP Ⅲ建议甘油三酯升高患者将non-HDL-C作为次级治疗目标[20]，但这些指南的主要焦点仍是LDL-C。原因之一是，支持non-HDL-C作为主要治疗目标的证据少于LDL-C。但是支持non-HDL-C的证据正在积累，有几项人群研究显示，对于未来发生心血管事件的预测作用，non-HDL-C优于LDL-C[24-30]。支持将non-HDL-C作为治疗目标的最引人注目的研究为近期对TNT[12]及IDEAL[13]研究的联合数据分析。这一分析包括18 889例确诊的冠心病患者，分入常规剂量和大剂量他汀组，随访中位时间小于5年。在单因素分析中，LDL-C及non-HDL-C均与主要心血管事件的发生高度相关。然而，当校正non-HDL-C后，LDL-C与心血管事件之间无显著相关性，当校正LDL-C后，non-HDL-C仍对心血管事件有预测作用。LDL-C小于100mg/dl（2.6 mmol/L）的患者，non-HDL-C（而不是LDL-C）仍为主要心血管事件的重要预测因子[30a]。

很有可能non-HDL-C将替代HDL-C作为降脂治疗的主要目标。基于目前的证据，有理由建议将极高危患者的non-HDL-C的目标值定为小于100mg/dl（2.6 mmol/L），中低危患者小于130mg/dL（3.4 mmol/L）。

载脂蛋白B

另一种可衡量全部致动脉粥样硬化脂蛋白水平的脂蛋白为载脂蛋白（apolipoprotein，apo）B。因为乳糜微粒及其残粒，VLDL及其残粒，LDLs其每一颗粒中均含有一分子的apoB[31,32]，因此apoB可以直接反映全部致动脉粥样硬化脂蛋白的水平。

甚至在CM及VLDLs水平极低的患者，ApoB也比LDL-C更能反映LDL成分的潜在的致动脉粥样硬化作用。LDLs颗粒大小不一，有大的、富含胆固醇的颗粒，也有小的、胆固醇含量少的颗粒。设想两个人：一人的LDL颗粒大，另一人的LDL颗粒小，两人LDL胆固醇的水平可能相同，但是LDL颗粒水平却不同。对于任意给定的LDL-C水平，小LDLs颗粒的患者要比大LDLs颗粒的患者具有更高的LDL颗粒浓度（图32-3）。小LDL颗粒更容易被氧化修饰因此具有更强的致动脉粥样硬化作用[33,34]。单纯依靠LDL-C水平评估心血管事件危险将会低估LDL颗粒较小患者的危险性。这一说法的重要性，被以下事实强化，即糖尿病患者与非糖尿病或代谢综合征患者相比，其LDL

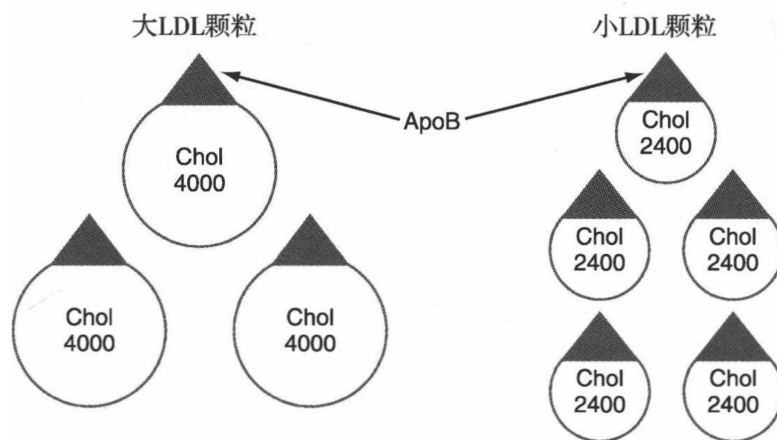


图32-3 这一图标显示在低密度脂蛋白中，对于给定数量的胆固醇（Chol），与LDL颗粒较大的患者相比，LDL颗粒较小的患者，其LDL颗粒会较多。

颗粒更小[35]。

因此，理论上用apoB水平衡量致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒水平更优于LDL-C。apoB可作为心血管事件的预测因子及更好的治疗目标。

几项研究均显示apoB水平可以高度预测未来心血管事件，并且比LDL-C具有更好的预测作用[29,30,36–41]。联合TNT及IDEAL研究的分析显示，作为心血管事件的预测因子，apoB优于LDL-C，但并不优于non-HDL-C[30a]。

ApoB能否替代non-HDL-C成为心血管事件的预测因子及治疗靶点，将取决于未来比较两种方法预测能力的研究。很有可能apoB会最终胜出，因为non-HDL-C会低估2型糖尿病及代谢综合征患者致动脉粥样硬化脂蛋白的水平，因为在这些患者中致密小LDL颗粒占优势。

在现有证据的基础上，建议极高危患者apoB目标值应小于80mg/dl，较低危患者应小于90mg/dl[41a,41b]。

高密度脂蛋白

与LDLs、乳糜微粒残粒、VLDLs的致动脉粥样硬化作用相比，HDLs具有抗动脉粥样硬化作用。大规模前瞻性研究已发现，HDL-C水平与早发CHD危险呈负相关[42–48]。其中一些研究显示，HDL-C水平是心血管事件单独的、最强的脂质预测因子[49]。不管LDL-C水平高、正常、还是低，低水平的HDL-C会增加心血管危险性。同时，即使LDL-C水平很高，高水平的HDL-C仍会降低心血管危险性[49]。

在应用他汀类治疗的人群中，即使LDL-C降低到70mg/dl（1.7 mmol/L）以下（图32-4），低水平的HDL-C仍可高度预测心血管事件[50–53]。这一发现强化了将HDL-C作为潜在治疗靶点的重要性。

在动物模型上的几项研究证明，升高HDL可以抑制动脉粥样硬化的发展[54–58]。但是在人体，关于升高HDL的保护性作用的证据大多是推测性的。

在脂质研究中心冠状动脉一级预防试验中，应用考来烯胺作为活性药物，结果显示，心血管事件发生率的降低与LDL-C水平的变化呈正相关，与HDL-C变化呈负相关。HDL-C水平每增加1%，CHD事件降低0.6%，且这种作用独立于LDL-C水平的变化[59]。

在他汀试验中，HDL-C的变化与CHD事件之间的关系并不明确，这很有可能是因为被LDL-C明显降低所掩盖。尽管如此，在斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究（Scandinavian Simvastatin Survival Study，4S）中，辛伐他汀引起的HDL-C升高（尽管较弱）仍然

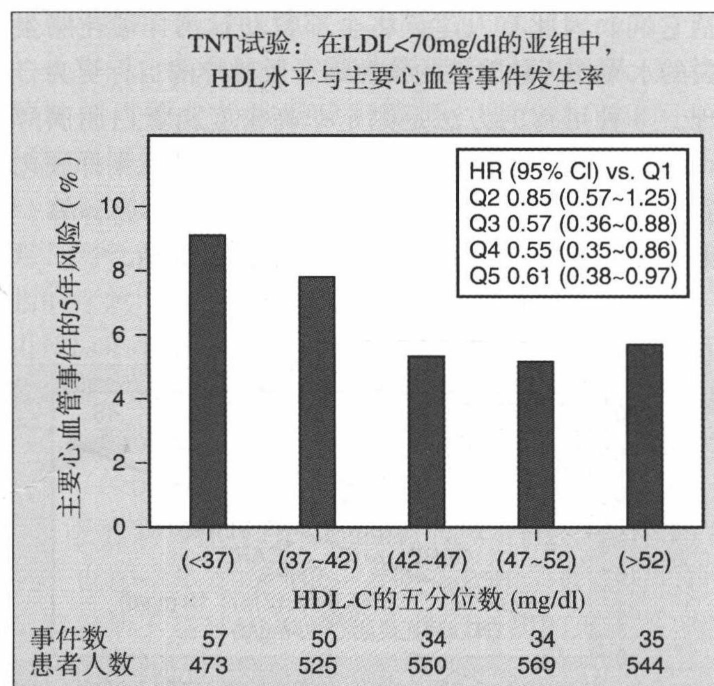


图32-4 主要心血管事件与HDL水平之间关系的多变量分析。多变量分析中的协变量包括治疗、性别、年龄、吸烟、BMI、收缩压、空腹血糖、甘油三酯、基线LDL水平、糖尿病、心肌梗死、心血管病和高血压。（*From Ref. 53.*）



是患者获益的重要预测因子[50]，并且在洛伐他汀空军德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究（Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study，AFCAPS/TexCAPS）中，随访一年时apoA-I的水平也可预测获益[60]。相反，在西苏格兰冠心病预防研究（West of Scotland Coronary Prevention Study，WOSCOPS）、胆固醇和复发事件研究（Cholesterol and Recurrent Events，CARE）以及普伐他汀对缺血性心脏病的长期干预（Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease，LIPID）研究中，普伐他汀引起的HDL-C升高与CHD事件的降低并无显著相关性[52, 61]。

贝特类药物试验的结果是混杂的（表32-2）[62-66]。赫尔辛基心脏研究（Helsinki Heart Study）应用吉非贝奇作为活性药物，结果显示HDL-C每升高1%，CHD事件降低2%～3%，并且独立于LDL-C的变化[67]。退伍军人事务部HDL干预试验（Veterans Affairs HDL Intervention Trial，VA-HIT）研究显示，在治疗组及安慰剂组HDL-C起始治疗水平对CHD事件均有预测作用。多元回归分析显示，全部变量中，只有HDL-C的升高可预测获益[68]。在另一项二级预防研究-苯扎贝特心梗预防研究（Bezafibrate Infarction Prevention，BIP）中，应用苯扎贝特作为研究药物，尽管治疗组HDL-C升高了18%，但苯扎贝特对首要终点（CHD非致命性心肌梗死或死亡的复合终点）并没有明显减少[65]。在2型糖尿病人群中进行的非诺贝特干预及事件降低研究（Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes，FIELD）以非诺贝特作为活性药物，这项研究增加了一些争议。因为非诺贝特仅使HDL-C升高不足2%，这可能是此研究主要终点事件仅下降11%且无统计学意义的原因之一[66]。

关于烟酸的研究提供了一些间接的支持证据，即HDL-C升高具有保护作用。长期以来烟酸被用作调脂药物。它可以使血浆甘油三酯下降40%～50%，LDL-C下降10%～15%，HDL-C升高30%[69]。当联合他汀类药物时，血管造影显示烟酸可以使动脉粥样硬化斑块显著消退，并减少临床心血管事件[70-72]。

一项对确诊冠状动脉粥样硬化的患者静脉注射人工合成HDL的小规模的研究提供了升高HDL可以直接获益的最引人注目的证据。血管内超声显示，每周一次，共注射5次可引起具有显著统计学意义的冠状动脉粥样斑块负荷的降低[73]。虽然此研究仅包括了少量个体，但结果显示HDL具有保护性作用，并且对进一步的研究起到了激励作用。

仍然需要进一步的研究来明确升高HDL-C所带来的获益是否依赖于升高HDL的治疗机制及所升高的HDL特异亚群。并且有必要明确，HDL-C水平是否是衡量这些脂蛋白保护作用的最佳方法。很有可能高功能HDL颗粒的少量增加（总HDL-C水平变化不大）要比低功能HDL颗粒大量增加更有效[74]。然而，目前没有足够的认识来制订相关建议，即哪种HDL颗粒亚群应作为治疗靶点或HDL的何种功能应作为潜在心血管保护的检测项目。

尽管目前的证据仍然是间接的，现在仍应建议高危患者应将HDL-C作为治疗目标，目标值为男性大于40mg/dl，女性大于50mg/dl。

载脂蛋白A-I

每个致动脉粥样硬化脂蛋白（LDLs、VLDLs、CM）颗粒均含有一分子的apoB，而HDLs颗粒中含有2～4分子的apoA-I[75]。HDLs还含有大量的其他脂蛋白，如apoA-Ⅱ、apoA-Ⅳ、apoE。因此，apoA-Ⅰ水平不等同于HDL颗粒水平。尽管如此，有报告指出apoA-Ⅰ预测心血管事件的能力等同于甚至超过HDL-C[76]。但是，目前没有充分的证据建议将apoA-Ⅰ作为治疗靶点。

表32-2 贝特类临床终点试验

试验	初级或二级预防	药物	数量及性别	年龄（岁）	随访时间（年）	主要终点
WHO	初级	氯贝丁酯	10 627 男性	30～59	5.3	CHD 事件
HHS	初级	吉非贝奇	4081男性	40～55	5.0	CHD 事件
VA-HIT	二级	吉非贝奇	2531男性	>74	5.1	CHD 事件
BIP	二级	苯扎贝特	2825男性，165 女性	45～74	6.2	CHD 事件
FIELD	初级加二级	非诺贝特	6138男性，3657 女性	平均 62	5.0	CHD 及非致命性MI

CHD，冠心病；MI，心肌梗死。



比值

大量人群研究证明，各种脂质及脂蛋白比值具有较好的心血管事件预测作用。这些比值包括血浆总胆固醇/HDL-C、apoB/apoA-Ⅰ。这两种比值评估了致动脉粥样硬化脂蛋白及抗动脉粥样硬化脂蛋白的相对水平。研究已经显示，血浆总胆固醇/HDL-C比值对心血管事件具有预测作用，并且这种预测作用要强于血浆总胆固醇或HDL-C[77]。另一种能反映抗动脉粥样硬化颗粒与致动脉粥样硬化颗粒相对数量的比值为apoB/apoA-Ⅰ。自从脂蛋白相关死亡风险研究（Apolipoprotein-related Mortality Risk，AMORIS）[38,78]及INTERHEART 研究[79]公布后，apoB/apoA-Ⅰ受到了较多关注。研究显示，此比值为事件的强力预测因子。应用比值的潜在优势是临床医生可以根据一个数值而不是两个数值进行评估。但在大规模流行病学研究中，具有预测性的比值可能不如每个个体的危险因素能提供更多信息，同时根据比值定义危险不能明确比值中的哪一成分（或两者均有）应作为降低心血管危险的主要治疗靶点。

根据目前的证据， apoB/apoA-Ⅰ将有可能进入预测心血管危险性的评估体系。但是还不能明确这一比值是否能被用来指导治疗或是作为特异的治疗靶点。

甘油三酯

大量研究显示血浆甘油三酯水平可以预测未来心血管事件，并且独立于其他脂质成分[80,81]。研究甘油三酯和心血管事件关系的三个较大的前瞻性研究是弗拉明翰心脏研究（Framingham Heart Study）[82]、Münster前瞻性心血管研究（Prospective Cardiovascular Münster，PROCAM）[83]和赫尔辛基心脏研究（Helsinki Heart Study）[67]。在这三项研究中，只有LDL-C水平升高、HDL-C水平降低或两者兼有的患者，血浆甘油三酯水平才具有心血管事件预测作用。目前为止，没有明确的证据显示降低血浆甘油三酯水平可使心血管事件下降。

甘油三酯本身并无致动脉粥样硬化作用。因为脂蛋白酯酶缺乏的患者，其血浆甘油三酯水平会明显升高（通常>2000mg/dl），但这些患者冠心病危险性并未增加，因此，血浆甘油三酯与心血管危险之间的正相关很可能是由于甘油三酯升高反映的是具有致动脉粥样硬化作用的乳糜微粒及VLDLs残粒的聚集。乳糜微粒及VLDLs中富含甘油三酯及胆固醇，并且与LDLs一样具有致动脉粥样硬化作用。

贝特类、烟酸类、他汀类药物均能一定程度地降低甘油三酯水平。由于他汀类药物降低LDL-C，因此很难确定甘油三酯水平的降低是否在心血管危险性的降低中起作用。同样，烟酸升高HDL-C和降低LDL-C，这使我们无法判断与此同时甘油三酯水平的下降是否有益。贝特类能明显降低血浆甘油三酯，适度升高HDL-C水平，但降低LDL-C的作用较弱。已有一些研究以贝特类药物作为活性药物，评价了降低甘油三酯水平与心血管危险之间的关系。但是，当应用贝特类药物治疗时，有些患者出现血浆甘油三酯升高与心血管事件不相称的明显下降[67,68]，这些获益与贝特类药物引起的甘油三酯下降程度并无相关性[67,68]。

因此，目前虽然建议血浆甘油三酯升高的患者应使用贝特类药物来降低心血管风险，但尚没有证据支持将血浆甘油三酯作为治疗靶点。

LDL颗粒大小

LDL颗粒的大小有一个范围，小颗粒LDL更易被氧化及修饰，因此比大颗粒LDL具有更强的致动脉粥样硬化作用[33,34]。血浆甘油三酯升高的患者以致密小LDLs为主[35]，这可能继发于胆固醇酯转运蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）介导的LDLs与VLDLs之间胆固醇酯及甘油三酯的转换。致密小LDLs与心血管危险性相关很有可能是因为这些患者中的致密小LDLs使其LDL颗粒浓度要比预计的LDL-C的水平高[35]。如果通过apoB水平来校正LDL颗粒浓度，那么致密小LDL颗粒就失去了预测作用。还要注意的是，以致密小LDL为主的患者通常患有糖尿病或代谢综合征，致密小LDLs常继发于血浆甘油三酯水平的升高，这在糖尿病和代谢综合征的患者中经常可以看到。

目前，还没有明确的证据支持测量LDL颗粒大小作为危险性评估或潜在治疗靶点。

高密度脂蛋白亚群

血浆HDL颗粒在形状、大小、密度、组成以及表面负荷等方面具有异质性[75]。用超速离心法可将人类HDL分为两个主要亚组，HDL_2及HDL_3。非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳可根据颗粒大小将HDLs分为至少五种不同的亚组。HDLs也可根据apo脂蛋白组成

的不同而分为两个主要的亚组。一个亚组HDLs含有apoA-Ⅰ但不含有apoA-Ⅱ（A-I HDL，或LpA-Ⅰ），另一亚组HDLs同时含有apoA-Ⅰ及apoA-Ⅱ（A-I/A-II HDL 或LpA-Ⅰ/A-Ⅱ）。在大多数个体，ApoA-Ⅰ在A-Ⅰ HDL及A-Ⅰ/A-Ⅱ HDL中含量大致相当，但几乎所有的apoA-Ⅱ均存在于A-Ⅰ/A-Ⅱ HDL中。当暴露于琼脂糖凝胶电泳，HDLs主要存在于α、前α、前β或g带。α带颗粒是球状脂蛋白，构成血浆HDL中大多数蛋白，包括HDL_2及HDL_3亚组及A-Ⅰ HDL及A-Ⅰ/A-Ⅱ HDL亚组。前β-HDLs是含脂质较少的apoA-Ⅰ或是有2-3分子混有磷脂的apoA-Ⅰ构成的盘状颗粒。前β-HDLs可能是一小部分未经酯化的胆固醇。g HDLs含有apoE，但不含apoA-Ⅰ。

尽管一些研究显示A-Ⅰ HDL及A-Ⅰ/A-Ⅱ HDL的保护性作用不相上下，但一些人群研究及转基因动物研究结果显示，A-Ⅰ HDL可能比A-Ⅰ/A-Ⅱ HDL具有更好的抗动脉粥样硬化作用[84,85,86]。有人报告大HDL颗粒要比小HDL颗粒具有更好的保护性作用[87]，同时有人指出盘状、前β带HDL抑制动脉粥样硬化的作用要优于球状、α带HDL，因为盘状、前βHDL颗粒是ATP结合盒转运蛋白（ATP-binding cassette A1，ABCA1）介导的细胞释放胆固醇的优先受体[88]。然而，另一种转运蛋白ABCG1可以促使胆固醇从细胞转移至大的HDL颗粒[89,90]，这一发现支持一流行病学发现，即大的HDL颗粒也具有抗动脉粥样硬化作用。

总之，将HDL的抗动脉粥样硬化作用具体于某一特定亚组的证据仍然是有争议的。我们仍不确定HDLs的心血管保护性作用是受其脂蛋白组成、大小、密度、还是受其电泳迁移率的影响。

因此目前将任一特异的 HDL亚群作为动脉粥粥样硬化的治疗靶点的观点还不成熟。

小结

已有充分证据证明LDL-C浓度是心血管危险性的预测因子，并且应当作为治疗靶点。但是也有确凿证据表明Non-HDL-C和（或）apoB作为心血管危险性预测因子要优于LDL-C，并且有可能取代LDL-C作为降脂治疗的主要靶点。HDL-C水平也是心血管危险性的强有力的（负性） 预测因子，并且独立于LDL-C水平。HDL-C很有可能会成为与LDL-C、Non-HDL-C、apoB同样重要的治疗靶点。血浆甘油三酯的作用仍不清楚。虽然甘油三酯水平可以预测心血管危险性，但是没有证据显示降低甘油三酯水平可以降低心血管危险性。因此，目前甘油三酯可以作为心血管危险性预测因子，但不作为治疗靶点。将脂蛋白颗粒大小和脂蛋白比值作为治疗靶点的观点仍需要进一步的研究。

（郭丹杰　译）

参考文献

1. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR: Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128–1131.
2. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al.: Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986;112:825–836.
3. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
5. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
10. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
11. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
12. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
13. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
14. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
15. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A III, et al.: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–559.
16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.



17. Deedwania P, Barter P, Carmena R, et al.: Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006;368:919–928.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110: 227–239.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
21. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2004;173:381–391.
22. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–1080.
23. Havel RJ: Role of triglyceride-rich lipoproteins in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1990;81:694–696.
24. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, et al.: Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1363–1368.
25. Rallidis LS, Pitsavos C, Panagiotakos DB, et al.: Non-high-density lipoprotein cholesterol is the best discriminator of myocardial infarction in young individuals. *Atherosclerosis* 2005;179: 305–309.
26. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, et al.: Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002;106:2537–2542.
27. von Muhlen D, Langer RD, Barrett-Connor E: Sex and time differences in the associations of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipid and lipoprotein factors in the prediction of cardiovascular death (The Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 2003;91:1311–1315.
28. Farwell WR, Sesso HD, Buring JE, Gaziano JM: Non-high-density lipoprotein cholesterol versus low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for a first nonfatal myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96:1129–1134.
29. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, et al.: Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326–333.
30. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al.: Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375–3383.
30a. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, et al.: Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008;117:3002–3009.
31. Chapman MJ, Laplaud PM, Luc G, et al.: Further resolution of the low-density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *J Lipid Res* 1988;29:442–458.
32. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, et al.: Plasma very low-density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1988;29:1461–1473.
33. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, et al.: Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low-density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991;11:298–306.
34. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM: Variations in oxidative susceptibility among six low-density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992;93:189–199.
35. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K: Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135:447–459.
36. Everett BM, Kurth T, Buring JE, Ridker PM: The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2235–2242.
37. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A: Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:661–670.
38. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al.: High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026–2033.
39. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, et al.: Apolipoprotein-B, low-density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. *Am J Cardiol* 2006;97:997–1001.
40. Hsia SH, Pan D, Berookim P, Lee ML: A population-based, cross-sectional comparison of lipid-related indexes for symptoms of atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1047–1052.
41. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al.: Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004;110:2824–2830.
41a. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al.: Lipoprotein managemnet in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J AM Coll Cardiol* 2008;51:1512–1524.
41b. Ballantyne CM, Raichlen JS, Cain VA: Statin therapy alters the relationship between apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets in high-risk patients: the MERCURY II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin) trial. *J AM Coll Cardiol* 2008;52:626–632.
42. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, et al.: High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986;74:1217–1225.
43. Enger SC, Hjermann I, Foss OP, et al.: High-density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction or sudden coronary death: a prospective case–control study in middle-aged men of the Oslo study. *Artery* 1979;5:170–181.
44. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD: The Tromso heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case–control study. *Lancet* 1977;1:965–968.
45. Miller M, Seidler A, Kwiterovich PO, Pearson TA: Long-term predictors of subsequent cardiovascular events with coronary artery disease and 'desirable' levels of plasma total cholesterol. *Circulation* 1992;86:1165–1170.
46. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8–15.
47. Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, et al.: High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990;131: 32–47.
48. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al.: Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700–1707.
49. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al.: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707–714.
50. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al.: Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453–1460.
51. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al.: Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002;105: 1162–1169.



52. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, et al.: Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000;102:1893–1900.
53. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al.: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–1310.
54. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V: Regression of atherosclerotic lesions by high-density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234–1241.
55. Paszty C, Maeda N, Verstuyft J, Rubin EM: Apolipoprotein AI transgene corrects apolipoprotein E deficiency-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 1994;94:899–903.
56. Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, et al.: Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature* 1991;353:265–267.
57. Plump AS, Scott CJ, Breslow JL: Human apolipoprotein A-I gene expression increases high-density lipoprotein and suppresses atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9607–9611.
58. Hoeg JM, Santamarina-Fojo S, Berard AM, et al.: Overexpression of lecithin:cholesterol acyltransferase in transgenic rabbits prevents diet-induced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11448–11453.
59. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351–364.
60. Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, et al.: Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101: 477–484.
61. West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998;97:1440–1445.
62. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978;40:1069–1118.
63. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al.: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317: 1237–1245.
64. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
65. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000;102:21–27.
66. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
67. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al.: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37–45.
68. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al.: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585–1591.
69. Carlson LA: Niaspan, the prolonged release preparation of nicotinic acid (niacin), the broad-spectrum lipid drug. *Int J Clin Pract* 2004;58:706–713.
70. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al.: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289–1298.
71. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
72. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al.: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–3517.
73. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al.: Effect of recombinant ApoA-I_{milano} on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292–2300.
74. Barter PJ, Rye KA: Relationship between the concentration and antiatherogenic activity of high-density lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:399–403.
75. Rye KA, Clay MA, Barter PJ: Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999;145:227–238.
76. Florvall G, Basu S, Larsson A: Apolipoprotein A1 is a stronger prognostic marker than are HDL and LDL cholesterol for cardiovascular disease and mortality in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1262–1266.
77. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, et al.: Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003;26:16–23.
78. Walldius G, Jungner I: The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy—A review of the evidence. *J Intern Med* 2006;259:493–519.
79. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case–control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
80. Austin MA: Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:2–14.
81. Sprecher DL, Pearce GL, Cosgrove DM, et al.: Relation of serum triglyceride levels to survival after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000;86:285–288.
82. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al.: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835–2838.
83. Assmann G, Cullen P, Schulte H: The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A2–A11.
84. Warden CH, Hedrick CC, Qiao JH, et al.: Atherosclerosis in transgenic mice overexpressing apolipoprotein A-II. *Science* 1993;261:469–472.
85. Amouyel P, Isorez D, Bard JM, et al.: Parental history of early myocardial infarction is associated with decreased levels of lipoparticle AI in adolescents. *Arterioscler Thromb* 1993;13: 1640–1644.
86. Tailleux A, Bouly M, Luc G, et al.: Decreased susceptibility to diet-induced atherosclerosis in human apolipoprotein A-II transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2453–2458.
87. Miller NE: Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1987;113:589–597.
88. Castro GR, Fielding CJ: Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre-beta-migrating high-density lipoprotein. *Biochemistry* 1988;27:25–29.
89. Wang N, Lan D, Chen W, et al.: ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 9774–9779.
90. Nakamura K, Kennedy MA, Baldan A, et al.: Expression and regulation of multiple murine ATP-binding cassette transporter G1 mRNAs/isoforms that stimulate cellular cholesterol efflux to high-density lipoprotein. *J Biol Chem* 2004;279:45980.

第33章

炎症标志物的调控

Ishwarlal Jialal 和 Sridevi Devaraj

引言

心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）是美国致病和致死亡的主要原因。从新发脂质条纹病变的形成到最终急性冠脉综合征（acute coronary syndromes，ACS）的发生，炎症在动脉粥样硬化的全部病程中都起着至关重要的作用。不同的研究显示有大量的炎症标记物可以预测心血管事件的发生[1,2]。这些炎症标记物包括细胞黏附分子、细胞因子、趋化因子、脂蛋白相关磷脂酶A2（lipoprotein-associated phospholipase A2，Lp-PLA2），髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）、急性相反应物如纤维蛋白原、血清淀粉样蛋白A和C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）等。本章我们将回顾目前主要研究的一些炎症标记物（CRP、MPO和Lp-PLA2）并讨论饮食和药物治疗对炎症的调控。

C反应蛋白

生物化学和生物学特性

CRP是人类炎症标记物的代表。它属于五聚素（pentraxin）家族蛋白的一员，是由5个206个氨基酸长度的蛋白单体非共价结合组成的五聚体，五个单体围绕中心呈对称性放射状排列，分子量为11.8万道尔顿。人类CRP是非糖基化蛋白，位于1号染色体上。在双胞胎的研究中发现CRP的基础水平有高度的遗传性。普遍的认识是CRP的产生主要由白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）调控，然而，IL-1和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）可能也影响CRP在肝的合成和分泌。无论生理或病理状态，CRP的半衰期约为19小时。因此，CRP水平的决定因素是它的合成速度。其配体结合部位包含两个钙离子，并与磷脂酰胆碱和小核糖核酸蛋白结合。目前发现，在白细胞和内皮细胞中CRP可以结合Fc-γ受体I和II，并通过调理吞噬作用清除凋亡细胞和坏死细胞[3,4]。

最近的证据对CRP主要在肝产生的观点提出了质疑。实际上，强有力的证据显示它在动脉粥样硬化病变处［尤其是内皮细胞、平滑肌细胞（smooth muscle cells，SMCs）和巨噬细胞］、肾、神经元、肺泡巨噬细胞和脂肪组织中均有合成[5]。

超敏C反应蛋白和心血管病风险

全球大量的研究已经明确CRP可以预测相对健康人群未来发生CVD的风险性，而不依赖于多数研究已确立的危险因素[6,7]。目前的研究已证实，CRP可以预测心肌梗死（myocardial infarction，MI）、冠状动脉疾病（coronary artery disease，CAD）死亡、卒中、外周动脉疾病、猝死等疾病的风险性。在女性健康研究（the Women's Health

Study）中，Ridker等证实CRP可以辅助弥补低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇和Framingham十年风险评分对美国健康妇女未来发生CVD风险性的预测[8]。故基于以上证据，美国心脏病协会和疾病控制与预防中心发表了声明建议Framingham风险评分为10%～20%的患者使用CRP作为CVD的一项风险指标[9]。该建议中，CRP水平低于1mg/L被视为低度风险，1～3mg/L为中度风险，高于3mg/L则为高度风险。进行风险评估时，如果间隔1个月两次测定的CRP值均在同一危险分层（如<1、1～3或3～10mg/L），则认为该值是CVD低、中、高风险预测的可靠证据。但当CRP水平高于10mg/L时不应用来预测心血管病风险，而应注意除外其他活动性炎症疾病（如创伤、感染等）。因此，当使用CRP来评估一级预防中心血管病的风险性时，应采用超敏C反应蛋白（high-sensitivity CRP，hsCRP）检测，并确保至少2周内患者不存在急性炎症如感染、创伤等疾病。

C反应蛋白和动脉血栓形成

CRP除作为心血管疾病风险性指标以外，一些证据显示它还作用于内皮细胞、血管平滑肌细胞（vascular SMCs，VSMCs）和单核/巨噬细胞，CRP具有致动脉粥样硬化和致血栓形成的作用（见表33-1）[4,5]。

C反应蛋白和内皮细胞

内皮细胞功能障碍是早期动脉粥样硬化形成的一个关键病理过程。CRP水平与内皮细胞血管反应性呈负相关[4,5]。并且，CRP与人内皮细胞孵育可诱导黏附分子的表达从而产生生物学效应，如增加单核细胞-内皮细胞的黏附[10]。

已证实CRP可以促进单核细胞和内皮细胞的黏附。最近又发现CRP不仅在生理状态下促进细胞核因子NFκB依赖的单核细胞向内皮细胞的黏附，而且在血流存在剪切力的病理状态下此作用更具临床意义，Fc-γ受体CD32和CD64的抗体可以抑制该作用[10,11]。

已有两个研究团队发现CRP可以抑制内皮细胞一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthese，eNOS）的活性[10,12]。CRP可以降低eNOS的mRNA和蛋白的表达。Oamirani等证实CRP可促进p38激酶活化介导的NADPH氧化酶所诱导的过氧化物的产生，从而抑制内皮细胞依赖性一氧化氮介导的小冠状动脉的舒张[13]。最近的研究结果证实，CRP对eNOS的抑制作用是通过Fc-γ受体所介导的，Shaul等的研究数据显示，FcRIIB通过PP2A介导CRP抑制eNOS的合成[14,15]。最近有研究表明，人CRP活化NADPH氧化酶（p47phox）并降低四氢生物喋呤的获取，从而促进eNOS的解偶联，Fc-γ受体CD32和CD64的抗体可以逆转此作用[15a]。并且，3个独立的研究团队均证实人CRP转基因小鼠的eNOS活性降低，更进一步支持体外研究的结果[15-17]。另一个内皮细胞的重要产物是环前列腺素，它是一种强大的血管扩张剂，并抑制血小板的聚集和平滑肌细胞的增殖。CRP通过增加前列腺素合成酶（prostacyclin synthase，PGIS）的硝化活性降低内皮细胞的前列腺素水平[4,5]。同时，CRP也促进

表33-1 C反应蛋白的致炎作用
内皮细胞
黏附分子增加：ICAM、VCAM、E-选择素
静态或剪切力作用下促进单核-内皮细胞的黏附
通过解耦联抑制eNOS的活性并硝基化前列腺素合成酶从而促进前列腺素的释放
通过NF-kB诱导IL-8的表达
上调CD40/CD40L 的表达
通过Rho激酶和NF-kB信号通路促进PAI-1活性
通过上调IL-1和TNF抑制tPA
减少内皮祖细胞的数量
通过上调MAPK增加MMP-1和MMP-10的表达
平滑肌细胞
上调血管紧张素-I受体的表达
促进VSMC的迁移和增生
增加ROS的产生和新生内膜的增殖
单核/巨噬细胞
诱导组织因子抗原和活性
增加致炎因子的表达
促进氧化LDL的摄取
通过上调CCR2促进MCP-1介导的化学趋化
通过抑制腺苷环化酶降低LPS诱导的IL-10的产生
通过Fc-g受体Ⅱ和ERK信号通路上调MMP-1

CCR2，趋化因子（C-C结构域）受体；eNOS，内皮细胞一氧化氮合酶；ERK，细胞外受体激酶；ICAM，细胞间黏附因子；IL，白细胞介素；LDL，低密度脂蛋白；LPS，脂多糖；MAPK，丝裂原活化蛋白激酶；MCP-1，单核细胞化学趋化蛋白-1；MMP，基质金属蛋白酶；NF-κB，核因子-κB；ROS，活性氧簇；TNF，肿瘤坏死因子；tPA，组织型纤溶酶原激活物；VCAM，血管细胞黏附分子；VSMC，血管平滑肌细胞。



另一个强的血管收缩剂内皮素-1的释放[4,5]。

一些报告指出CRP活化内皮细胞NF-κB信号转导通路。CRP诱导的NF-κB的核移位和活化主要是通过降解抑制性NF-κB-α（IκB-α）而不影响IκB-β。既往的研究表明CRP通过上调人主动脉内皮细胞（human aortic endothelial cells，HAEC）NF-κB活性而诱导趋化因子IL-8的产生[18]。

一个很重要的进展是发现Fc-γ对CRP的结合和内吞参与了内皮细胞的生物学活性[14]。CRP的结合呈饱和状态是在60分钟后，CRP浓度为100～150mg/ml时，Kd为88nM。荧光显微镜技术证实了生物素化CRP可以被细胞结合和内吞，并且与CD32和CD64共定位于细胞内。更重要的是，CRP显示出刺激效应。CRP在上调IL-8的同时又表现出抑制效应（如CD32和CD64的抗体可以阻止前列腺素的下调）。总的来说，这些证据表明，CRP通过内皮细胞Fc-γ受体CD32和CD64介导的结合和内吞发挥其生物学活性。并且，CRP增加HAEC凝集素样氧化LDL受体-1（lectin-like oxidized LDL receptor–1，LOX-1）mRNA和蛋白的表达[4,5]。氧化应激、基质降解和斑块破裂的一个关键核心是细胞内CD40/CD40配体（CD40 ligand，CD40L）双信号通路。Lin等证实CRP可以直接上调内皮细胞CD40/CD40L的表达[19]。

CRP可以显著减少内皮祖细胞（endothelial progenitor cell，EPC）的数量，抑制内皮细胞特异性标记物Tie-2、内皮细胞凝集素和血管内皮细胞钙粘蛋白的表达，增加EPC的凋亡并抑制EPC诱导的血管生成[20]。EPC诱导的血管生成依赖于NO产生，CRP可以抑制EPCs内eNOS mRNA的表达。

除影响内皮细胞凝血和血栓形成的抑制物、NO和前列腺素I_2（PGI_2）的释放外，CRP还可以通过作用于凝血酶原激活物抑制剂（plasminogen activator inhibitor–1，PAI-1）和组织型纤溶酶原激活物（tissue plasminogen activator，tPA）而抑制纤维蛋白的降解[4,5]。CRP增加HAEC内PAI-1的表达，这一结果已在猪主动脉内皮细胞内得到了证实，该实验的研究作者发现CRP活化Rho/Rho激酶信号通路，进一步促进NF-κB的活化，导致PAI-1的表达增加[4,5]。最近的研究证实，CRP下调主动脉内皮细胞tPA的表达[4,5]。暴露于CRP的内皮细胞tPA抗原和活性显著降低。CRP也上调IL-1β和TNF-α的表达。同时中和IL-1β和TNF-α的作用可以逆转CRP对tPA的抑制。并且，CRP水平升高的患者较低CRP水平者的优球蛋白溶解时间显著增加，进一步提示CRP水平与高凝状态相关。人CRP转基因小鼠损伤后的股动脉血栓形成增加[21]。

C反应蛋白和平滑肌细胞

CRP显著上调血管紧张素-Ⅰ受体（angiotensin-I receptor，AT1-R）mRNA和蛋白的表达，增加VSMCs AT1-R的数量。CRP可以促进体外VSMC的迁移和增殖，增加活性氧簇的产生和新生内膜的增生[22]。

C反应蛋白和单核/巨噬细胞

至少已有两个研究团队证实，CRP增加单核/巨噬细胞内的组织因子抗原和活性[4,5]。Ballou等发现，CRP与人单核细胞孵育显著上调IL-1b、TNF-α和IL-6的水平[4,5]。据一项研究报道，与CRP孵育后单核细胞CD11b的表达增加，并导致单核细胞与脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）活化的人脐静脉内皮细胞的黏附增加[23]。CRP可以增加Syk的磷酸化，上调细胞内钙离子浓度，这两个作用均可被Syk特异性拮抗剂白皮杉醇所抑制。有报道指出，因氧化LDL未暴露出特定的磷脂胆碱表面决定簇，CRP可以促进氧化LDL的摄取而不影响天然LDL的摄取[24]。

Lim等证实，抑制p38的作用可以减弱CRP诱导的人外周血单核细胞炎症反应[25]。p38激酶抑制剂可以阻断CRP诱导的人单核细胞p38激酶活化。这些结果提示人单核细胞内p38丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路和CRP诱导的致炎症和血栓活性之间存在重要的关联。

Han等在人单核细胞内证实，CRP通过上调CC趋化因子受体-2的表达来促进单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）介导的化学趋化作用[26]。并且，CRP可以改变单核/巨噬细胞释放炎症因子的平衡稳态。最近发现了CRP对致炎因子IL-10的一个重要作用。因单核/巨噬细胞是产生IL-10的主要细胞，实验检测了CRP对LPS诱导人单核细胞衍生的巨噬细胞（human monocyte-derived macrophages，HMDMs）IL-10释放的影响。25mg/ml的不含叠氮化物的CRP与HMDMs孵育可以显著降低LPS诱导的IL-10 mRNA的表达（500 ng/ml），通过抑制腺苷环化酶而减少细胞内IL-10水平和体外IL-10的释放。同时，Sprague-Dawley大鼠注射人CRP后血浆IL-10水平降低[27]。

C反应蛋白对基质金属蛋白酶的影响

大量证据显示基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）参与斑块的不稳定性和破裂过程。最近，Montero等证实CRP增加人内皮细胞MMP-1和MMP-10的水平而不影响MMP组织抑制剂（tissue inhibitor of MMP，TIMP）的表达[28]，并且CRP上调MMP的活性。特异性地抑制p38 MAPK或MEK可以阻断CRP诱导的MMP-1的表达，但阻断MMP-10的表达则需要同时抑制p38 MAPK和e-Jun末端激酶（Jun N-terminal kinase，JNK）信号通路。在校正各种影响因素后，CRP水平大于3mg/L的患者其MMP-1和MMP-10水平都较CRP水平较低的患者升高。CRP和MMP共定位于动脉粥样硬化斑块中的内皮细胞层和巨噬细胞富含区域。巨噬细胞内也有类似的发现，CRP通过Fc-γ受体II CD32增加细胞外信号调节激酶（extracellular receptor kinase，ERK）活化所介导的MMP-1的表达。MMP-2在斑块的不稳定性和血管重塑中起关键作用[29]，Doronzo等检测了CRP对MMP-2合成和释放的影响。结果发现CRP上调MMP-2 mRNA的表达。1～10mg/L的CRP孵育8小时就可以增加MMP-2的合成和活性，该作用可以被PD98059所抑制。CRP并不改变TIMP-2 mRNA的表达，也不影响其蛋白合成或分泌。总之，CRP可以直接影响细胞外基质的完整性，在调节基质降解并最终斑块破裂的平衡中起着决定性作用。

C反应蛋白的作用与叠氮化物和脂多糖无关

最近有报道指出CRP诱导的效应实际上是商品化CRP的污染物（LPS和叠氮化物）的存在所导致的人为假象。不同的研究方法已证实CRP的效应并非由污染物导致：胰蛋白酶处理或煮沸过的CRP失去了天然CRP的作用；加入多粘菌素B不能消除CRP的作用；CD32和CD64的抗体可以阻断CRP效应；最有说服力的是，敲除TLR4（LPS的配体）不能去除CRP的效应[30]。

动脉粥样硬化中C反应蛋白的自分泌和旁分泌作用

大量证据显示CRP可以通过自分泌和（或）旁分泌的方式调节血管稳态。CRP曾被认为仅由肝产生，最近的研究显示CRP也可由内皮细胞、VSMC，甚至脂肪细胞释放[4,5]。Yasojima等的有力证据显示CRP mRNA在粥样硬化斑块中的浓度较正常血管高10倍[4,5]。Kobayashi等在39个冠脉切除标本中利用反义RNA探针技术证明了CRP在冠状动脉粥样硬化斑块中的存在[4,5]。其他研究团队也进一步证实了这一结果。Sattler等利用蛋白印迹法、免疫组织化学方法和实时定量反转录聚合酶链反应（real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction，RT-PCR）的方法检测了颈动脉内膜切除术患者（n=41）的动脉斑块标本中CRP蛋白和mRNA的表达。斑块肩部、微血管或斑块边缘都可以发现CRP染色，主要存在于泡沫细胞和内皮细胞内。斑块内的CRP染色与NF-κB的活化强烈共定位。Inoue等证实易损斑块和支架损伤后的冠状动脉壁有局部CRP的释放[32]。

人动脉内皮细胞产生CRP更进一步支持CRP作为动脉血栓形成中的局部影响因素的作用。RT-PCR和原位杂交技术能够检测到CRP mRNA的表达，Western blot法可以检测到细胞内CRP蛋白的表达，ELISA方法可以检测蛋白的分泌[32]。将细胞因子IL-1、IL-6和TNF分别单独或共同与HAEC孵育，结果显示刺激CRP产生的最强激动剂是IL-1和IL-6的联合（$P<0.05$）。为模拟体内环境，我们检验了VSMC调理培养液和（或）巨噬细胞调理培养液（macrophage-conditioned media，MCM）是否可以增强CRP在HAEC的产生。结果显示，VSMC调理培养液无作用，而MCM显著增加细胞内CRP的合成和分泌达2倍多。抑制IL-1和IL-6的作用都可以逆转MCM的效应。最近的观察研究发现，主动脉内皮细胞可以产生CRP，人MCM与内皮细胞孵育可以使CRP分泌增加100倍，这些数据支持动脉硬化斑块内的旁分泌和自分泌循环可以导致异常高的微环境内CRP浓度。事实上，已报道的ACS患者血浆CRP水平从20mg/L至64mg/L不等，且在主动脉窦内的浓度似乎更高并提示预后不良[4,5]。

C反应蛋白和动脉血栓形成：在动物模型和人体内的作用

人CRP在动物体内的转基因表达可以加速动脉硬化形成和血栓形成。在载脂蛋白E缺陷（apolipoprotein E-deficient，apoE-/-）小鼠实验中，CRP的转基因表达可使主动脉硬化病变面积增加34%。这些病变与AT1-R、血管细胞黏附因子-1



（VCAM-1）和胶原的表达相关[33]。另一项研究中，股动脉介入腔内导丝损伤后28天内，人CRP转基因小鼠较野生型小鼠更容易形成动脉血栓完全闭塞（75% vs. 17%，$P<0.05$）。并且，动脉光化学损伤后CRP转基因小鼠的斑块形成时间短于野生型小鼠（33 vs. 59min，$P<0.05$）[21]。Bisoendial和Stroes证实，人体内输注CRP（1.25mg/kg重组人CRP，rhCRP）后炎症和凝血活性显著增加。CRP浓度自rhCRP输注后从1.9（0.3～8.5）mg/L升高至23.9（20.5～28.1）mg/L，随后炎症和凝血机制均被激活。CRP的输注显著增加vWFAg、E选择素、IL-6、IL-8，单核细胞CD11b和CD18也有上调趋势。输注8小时后，血清淀粉样蛋白A和$sPLA_2$浓度均明显上升。rhCRP输注4小时后凝血素F1+2的浓度也升高了3倍，并且D-Dimer浓度和PAI-1的释放也明显增加了。即使是单剂弹丸式注射后引起CRP的暂时升高，CRP的浓度也具有病生理意义，可诱导内皮细胞的活化，激发急性系统性炎症反应，并活化凝血瀑布。这些显著变化提示CRP除了其预测价值外，很可能也是心血管事件发生的原因之一。

既然CRP参与斑块的不稳定性和ACS的发生，在ACS治疗中调节CRP的作用应有积极的益处。一些令人兴奋的新的证据也大量出现。普伐他汀或阿托伐他汀评价和感染研究（Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection，PROVE IT）和A至Z研究均证实，他汀治疗可导致LDL和CRP的同时降低，对心血管病终点事件有更大的治疗意义[34]。同时，在慢性冠心病患者中（强化降脂治疗逆转动脉硬化，Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering，REVERSAL）的研究显示，他汀药物强化治疗具有最大益处，hsCRP和LDL胆固醇浓度低于平均水平可以延缓疾病进展[34]。动物模型中，人CRP已被证实可以诱发MI并增加卒中面积。最近，Pepys等的研究显示，在冠状动脉结扎后的急性MI大鼠中，注射1，6-双磷酸胆碱己烷可以阻止人CRP诱导的梗死面积的增大和心功能不全[35]。这些研究进一步证明，CRP可能主动地参与动脉血栓形成和ACS的发生。然而，需要有进一步的研究来证实现有的初步发现。

C反应蛋白的调控

CRP的水平可以被营养状态和药物治疗等多种因素调节（表33-2）。

营养调节

一些研究观察了在肥胖、肥胖伴高胰岛素血症、糖尿病和类风湿关节炎的患者中，体重减轻对CRP水平和其他炎性蛋白如细胞因子IL-6和TNFα等的影响。

通过改变饮食（低脂、高蛋白或低热量）结合运动或营养咨询可使体重减轻3～15kg，同时可导致CRP的水平降低7%～48%。饮食调整的时间从1周至2年不等。我们综述了文献，综合几项饮食干预试验的数据发现，体重减轻和CRP浓度的降低比例之间存在显著的正相关[36,37]。并且，所有观察胃部手术对CRP影响的研究均发现在体重减轻后，CRP浓度显著降低。

作为减轻肥胖妇女致动脉粥样硬化炎症活性的一种治疗手段，饮食对炎症状态的调整已被广泛研究。一项随机单盲研究入组了120名绝经期前的肥胖妇女（体重指数>$30kg/m^2$），年龄20～46岁，并排除了糖尿病、高血压和高脂血症，该研究观察生活方式的改善对系统性血管炎症标记物和胰岛素抵抗的影响。干预组（$n=60$）坚持进行低能量地中海式饮食（富含复合碳水化合物、单不饱和脂肪和纤维素食物，ω-6和ω-3脂肪酸的比值较低）并增加体能锻炼。对照组（$n=60$）只给予一般性的健康饮食和锻炼的指导信息。与对照组相比，干预组的体重指数明显降低，血浆IL-6、IL-18和CRP浓度也明显降低，同时脂连素水平显著升高。多变量分析中，游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）和脂连素水平与胰岛素敏感性的变化独立相关[52,53]。该试验的研究者进一步探索了地中海式饮食对内皮细胞功能和血管炎症指标的

表33-2	C反应蛋白的调控
饮食调控	
减重（低热量饮食/地中海式饮食/强化生活方式的干预/胃部手术）	
α-亚麻酸	
植物固醇	
α-生育酚（>400 IU RRR-AT/d）	
药物治疗	
HMG-CoA还原酶抑制剂——他汀类	
PPAR-γ激动剂——噻唑烷二酮	
二甲双胍	
PPAR-α激动剂——贝特类	
依折麦布——他汀联合治疗	
内源性大麻素（CB_1）受体阻断剂——利莫那班	



影响，入组了180名代谢综合征患者（99名男性和81名女性），随机平均分配人干预组和安慰剂组，随访2年。干预组患者执行地中海式饮食并接受如何增加每日总的谷类、水果、蔬菜、坚果和橄榄油消耗的详细建议。对照组患者（*n*=90）严格控制饮食，碳水化合物占总热量的50%～60%，蛋白占15%～20%，总脂肪<30%。与对照组相比，坚持干预饮食的患者血浆hsCRP和IL-6浓度显著降低，并且胰岛素抵抗性下降，脂连素水平显著上升。然而，IL-18并无显著下降。内皮细胞功能评分在干预组得到改善而在对照组保持稳定。并且，2年的随访显示，干预组只有40名患者仍然有代谢综合征的表现，而对照组有78名患者。因此，地中海式饮食可能在减少代谢综合征的发病率及其相关的炎症和心血管病风险性上有积极的意义。

Jenkins等[37a]进一步研究了大豆蛋白、黏性纤维素、植物固醇和杏仁的饮食组合治疗对高脂血症的成年人的抗炎作用，结果发现这些患者的CRP降低了28.2%。这一抗炎效果与低剂量的他汀类药物治疗效果相当。作者同时观察了代谢综合征的肥胖妇女（*n*=40，年龄25～35岁）在减轻体重后循环CRP水平的变化。对于这些患者实施了饮食教育的干预方案并监督其进行体育锻炼9周。干预前后记录患者的人类学参数和生化检测指标，包括CRP、血浆脂蛋白、IL-6和脂连素分析。结果显示，体重指数、血浆FFAs和空腹胰岛素降低分别多于7%、30%和15%。高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）水平上升8%而LDL或甘油三酯无明显变化。皮下和内脏脂肪组织体积减小了12%和18%。CRP水平降低了30%。但是IL-6和脂连素水平没有变化。线性回归分析显示，血浆hsCRP浓度变化与基线hsCRP浓度、甘油三酯和FFA浓度变化，以及腰围相关。这项研究中，减轻体重后hsCRP浓度的降低似乎与腰围和血浆甘油三酯及FFA水平的变化相关，而与循环IL-6或脂连素浓度的降低无关。

Dansinger等[37b]在160名肥胖（平均体重指数为35kg/m^2，年龄22～72岁）伴高血压、血脂紊乱或空腹血糖过高的成年患者中进行了一项单中心随机试验，比较了四种常见的饮食减肥法对减轻体重和降低心脏风险性的作用。参加者随机分配入这四种饮食组，分别为食肉减肥法（Atkins饮食，即限制饮食碳水化合物，*n*=40）、区域节食法（Zone饮食，即平衡饮食主要营养素，*n*=40）、减肥中心饮食法（限制饮食热量，*n*=40）和素食减肥法（Ornish饮食，即限制脂肪摄入，*n*=40），共随访2个月，之后调查他们的饮食依从性。随访第1年Atkins饮食组平均体重减轻2.1（4.8）kg（40名参加者中有21名完成了随访，完成率53%，*P*=0.009），Zone组平均体重减轻3.2（6.0）kg（26人完成随访，完成率65%，*P*=0.002），减肥中心组平均体重减轻3.0（4.9）kg（26人完成随访，完成率65%，*P*<0.001），Ornish饮食组平均体重减轻3.3（7.3）kg（20人完成随访，完成率50%，*P*=0.007）。每一饮食组中，总胆固醇或HDL胆固醇、CRP和胰岛素的降低程度均与体重的减轻显著相关（平均R分别为0.36、0.37和0.39），各组间无明显差异。显然，每种饮食都可以在第1年降低CRP的同时，使体重和心脏风险指标有中等程度的降低。

糖尿病预防计划是一项检验防止或延缓空腹血糖升高和糖耐量受损的高危患者发生2型糖尿病的治疗方案的随机临床试验。共入组了3234名患者，随机分配入三个干预治疗组，一组为以健康饮食和运动为重点的严格的生活方式干预组，其他两组为二甲双胍或安慰剂的药物干预组结合标准饮食和运动建议，随访3～5年。与安慰剂相比，二甲双胍降低女性患者的CRP水平。与基线相比男性患者CRP第1年的平均变化在生活方式干预组为−33%，二甲双胍组为−7%，安慰剂组为+5%。女性患者中随访CRP较基线的变化在生活方式干预组为−29%，在二甲双胍组为−14%，而在安慰剂组为0%。体重减轻而非体育锻炼，是生活方式干预组患者CRP变化的主要原因。6个月时CRP已经有所降低，尽管此时只有7%的体重减轻。这个长期随访的大型研究首次证实了生活方式的干预（减少每日热量摄入500卡，每周运动150分钟）可以显著降低糖尿病的发生（58%）和CRP水平[38]。

对于病态肥胖的患者，胃部手术是一项减轻体重的措施，已证实其也可以降低CRP水平。有3项主要在妇女中进行的研究观察了胃部手术对CRP的影响，分别由Kopp等、Laimer等和Hanusch-Enserer等完成，所观察到的平均体重变化分别约为31kg、44kg和44kg。Laimer等的研究患者基线体重指数为42kg/m^2。Kopp等的研究患者平均基线体重指数为49±7kg/m^2，而Hanusch-Enserer等的研究中患者基线体重指数为50±10 kg/m^2。这些研究的基线体重指数明显高于饮食研究，CRP水平的降低也更显著。CRP水平在Kopp等的研究中降低了71%（从8.6 mg/L降至2.5mg/L），Laimer等的研究中降低了70%（从13.3

mg/L降至4.0mg/L），而Hanusch-Enserer等的研究中降低了29%（从12±8mg/L降至8.5±6.9mg/L）。

最近一项对33个不同的减重研究（生活方式干预和手术干预）的Meta分析表明，每减重1kg，CRP水平平均降低0.13mg/L（加权皮尔逊相关性，r=0.85）。单纯生活方式干预的体重和CRP水平变化的加权相关系数为0.30（斜率0.06）[39]。

总之，通过胃部手术或饮食调控可以减轻体重，从而降低CRP水平。CRP的变化幅度似乎取决于患者的基线特点。基线体重指数高的患者CRP的基线水平也较高，则这些患者CRP的降低幅度也较大。个人营养因素也可以影响CRP的降低，但还未经确定。

饮食脂肪酸和C反应蛋白

目前反式脂肪酸的干预研究结果仍存在矛盾。健康人群中，高脂饮食（39%脂肪）中反式脂肪酸替代可以升高CRP水平，而中等程度的高胆固醇血症患者中，标准脂肪餐（30%脂肪）中6%的反式脂肪酸的替代并不影响CRP水平，但TNF-α和IL-6的水平升高了。因高脂饮食（59%脂肪）可以促进健康人群和2型糖尿病患者的炎症反应，饮食中脂肪的含量可能会影响饱和或反式脂肪酸的致炎作用，从而对急性相反应蛋白和炎症细胞因子产生不同的作用[36,37]。

单不饱和脂肪酸

里昂心脏病膳食研究（the Lyon Diet Heart Study）[39a]证实了地中海式饮食的心脏保护作用，其可以降低首次心梗后的冠脉事件复合复发率，但该研究并没有测量患者的炎症生化标记物。研究作者认为部分获益是源于α-亚麻酸（α-linolenic acid，ALA），地中海式饮食中的每种膳食成分（油酸、ALA或抗氧化物）调控炎症的作用仍需明确[36,37]。Esposito等[39b]曾报道地中海式饮食对无CVD的代谢综合征患者有抗炎作用，研究中患者随机接受标准控制饮食或地中海式饮食。尽管两种饮食的主要营养素大致相同（碳水化合物50%～60%，蛋白15%～20%，总脂肪量<30%），实行地中海式饮食的患者摄入的水果、蔬菜、坚果、谷物和橄榄油较对照组多。与对照组相比，这些患者血浆hsCRP浓度和细胞因子（IL-6、IL-7和IL-18；P<0.05）水平同时降低，胰岛素抵抗性也降低了。然而，Michalsen等[39c]报道在接受药物治疗的CAD患者中地中海式饮食不影响炎症生化标记物水平。因此，富含油酸或单不饱和脂肪酸、纤维素和抗氧化物的地中海式饮食可以降低中年人的炎症和相应冠脉事件的风险，但它对心脏病患者的作用需要进一步明确。

多不饱和脂肪酸

ALA、二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid，EPA）和二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA）属于饮食n-3多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs），它们与炎症的关系已被大量研究。流行病学研究表明饮食ALA和心梗风险之间存在负相关关系[36,37]。一些随机试验已报道了ALA的抗炎作用。就n-3 PUFA和CRP而言，虽然一些流行病学研究表明饮食鱼类或鱼油（EPA和DHA）的摄入和炎症生化标记物呈负相关，但大多数干预研究并没有证实其有确切的抗炎作用。

药物治疗和C反应蛋白

已证实可以降低CRP水平的药物包括二甲双胍、贝特类药物、噻唑烷二酮（thiazolidinediones，TZDs）、他汀类药物和利莫那班。

二甲双胍

20名非肥胖的多囊卵巢综合征的患者随机接受二甲双胍（500mg 1天2次服用3个月，随后1000mg 1天2次服用3个月）或炔雌醇（35μg）-醋酸环丙氯地黄体酮（2mg）口服避孕药丸治疗。二甲双胍治疗组所有患者的血浆CRP水平均明显下降，6个月时从3.08±0.7 mg/L降至1.52±0.26 mg/L（P=0.006），这一效果在肥胖患者中尤为明显（P<0.001）[40]。

糖尿病预防计划临床试验在3234名糖耐量受损的成年患者中，观察了强化生活方式的干预或二甲双胍治疗对糖尿病病程的影响，随访3～5年。研究同时检测了12个月时干预治疗对CRP和纤维蛋白原的影响。结果显示与安慰剂相比，二甲双胍可以降低CRP水平：男性患者中降低7%；女性患者中降低14%[38]。

噻唑烷二酮、贝特类药物和C反应蛋白

既往在2型糖尿病患者中进行的临床研究结果显示，过氧化物增殖物激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor-γ，PPAR-γ）的激动剂或TZDs匹格列酮和罗格列酮可以显著降低血浆CRP水平[41-43]。TZDs在一周内可以使血浆CRP浓度降低30%，而他汀类药物只能降低14%[41-43]。而且，Satoh等证实2型糖尿病患者中，无论对匹格列酮的治疗有无反应，即无论能否降低血红蛋白A1c的水平，匹格

列酮都能明显降低患者CRP的水平[43a]。这些初步结果表明TZDs的潜在抗动脉硬化作用不依赖于他们的降糖作用。并且，罗格列酮也可以降低没有糖尿病的冠心病和高血压患者，以及有或无糖尿病的肥胖患者的CRP水平[41–43]。因脂肪细胞被认为是胰岛素抵抗和冠心病之间的缺失环节，肥胖患者中TZD介导的CRP水平的下降很可能对这些高危人群的治疗有重要意义。

贝特类药物等PPAR-α激动剂可以减少体内急性相反应时炎症蛋白的表达，包括纤维蛋白原、CRP和IL-6。此外，Despres等证实在腹部肥胖的代谢综合征患者中，吉非贝奇600mg 1天2次治疗6个月可以降低CRP水平约32%，但不影响IL-6和TNF的水平[45]。贝特类药物还可以降低高胆固醇血症患者的IL-6、CD40L和MCP-1水平[44–47]。并且，贝特类药物可以显著降低血脂紊乱的肥胖患者（有代谢综合征的特点）的CRP水平[44–47]。因此，除降脂作用外，越来越多的证据显示PPARα激动剂的疗效可能也源自其抗炎和抗动脉硬化作用。在血管造影证实存在动脉硬化的患者中，非诺贝特治疗可以降低循环IL-6水平，并降低血浆CRP和纤维蛋白原的水平[44–47]。同时，非诺贝特治疗显著降低Ⅱb型高脂蛋白血症患者的血浆干扰素和TNF水平[47]。经苯扎贝特治疗的高甘油三酯血症患者中也观察到了相类似的结果[44–47]。非诺贝特治疗也可以降低高脂血症患者的细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）、MCP-1及α_2-巨球蛋白和纤溶酶原的血浆水平[47]。

总之，PPARα激动剂降低体内血浆CRP水平的作用与其他降脂药物（如他汀类药物）类似。对于不同类型血脂紊乱和冠心病的患者来讲，贝特类药物，尤其是非诺贝特已被证实可以降低CRP浓度。而且这一作用与血脂或纤维蛋白原水平的降低无关。这些研究中贝特类药物对甘油三酯、HDL胆固醇（或LDL胆固醇）的作用与CRP水平的降低无关。

他汀类药物和C反应蛋白

一些研究表明他汀类药物治疗可以降低CRP水平且不依赖于其降脂作用。

胆固醇和冠心病复发事件（the Cholesterol and Recurrent Events，CARE）研究观察了普伐他汀对总胆固醇低于6.2mmol/L的患者的影响，结果显示hsCRP水平最高的患者获益最大，其心血管事件发生率降低了54%，而处于最低hsCRP四分位数水平的患者只降低了25%[47a]。空军/得克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究（Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study，AFCAPS/TexCAPS）是一项洛伐他汀的一级预防治疗研究，洛伐他汀每日20～40mg治疗降低CRP水平14%（$P<0.001$）[47b]，此作用不依赖于它的降脂效果，而主要冠脉事件的发生率降低了37%。当基线LDL胆固醇或CRP水平在平均值以上时，洛伐他汀显著降低冠脉事件相对风险，但当二者均低于平均水平时，则洛伐他汀的作用无统计学显著意义。因此，洛伐他汀对LDL胆固醇低于平均值（149mg/dl）而hsCRP水平高于平均值（1.6mg/L）的患者有益，但如果胆固醇和hsCRP水平均低于平均值时，他汀治疗并无益处。这更进一步支持CRP的测量对药物治疗决策的重要性。我们在混合高脂血症（LDL >130 mg/dl，甘油三酯200～600 mg/dl）患者中进行的第一个前瞻性随机、双盲交叉研究发现，3个常用的处方他汀药物，即辛伐他汀（20mg/d）、阿托伐他汀（10mg/d）和普伐他汀（40mg/d），治疗6周可以显著降低hsCRP水平（图33-1）[47c]。3种他汀药物对hsCRP的降低幅度无明显区别，提示这是他汀类药物的普遍作用。这项研究中，我们没有发现LDL胆固醇水平的降低和hsCRP水平的降低有明显的相关性，这与CARE研究的结果一致，提示他汀类药物的多效性。

糖尿病阿托伐他汀脂质干预（the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention，DALI）研究报道了在无CAD的2型糖尿病和血脂紊乱患者中，与安慰剂相比，10mg和80mg阿托伐他汀治疗30周的剂量-效应关系[47d]。80mg/d的阿托伐他汀使CRP水平显著降低了47%，但10mg/d的阿托伐他汀只在基线CRP水平大于

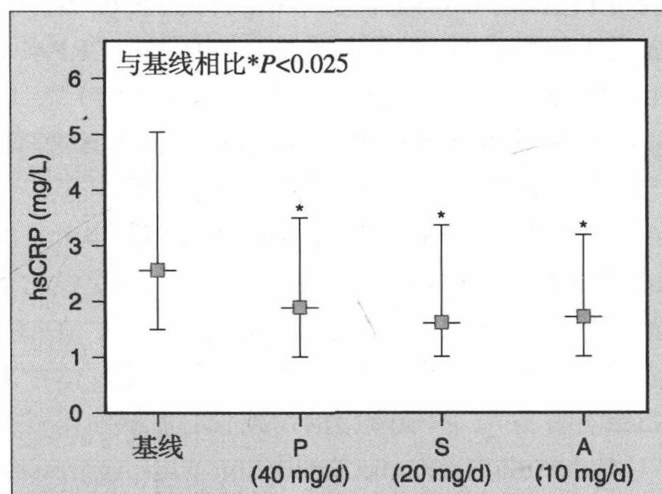


图33-1 他汀治疗对超敏C反应蛋白（hsCRP）的影响。（*From Ref. 47c.*）P，普伐他汀；S，辛伐他汀；A，阿拉伐他汀。

3mg/L的患者中有显著效果。CRP的降低与阿托伐他汀的降脂作用或IL-6水平的变化无关。并且，80mg/d的阿托伐他汀对CRP的影响明显强于10mg/d的阿托伐他汀和安慰剂。这些证据显示了他汀类药物的剂量-效应关系，但仍需进一步研究来证实。

阿伐他汀与辛伐他汀对动脉粥样硬化进展的影响对比（the Atorvastatin vs Simvastatin on Atherosclerosis Progression，ASAP）研究为期2年，在325名高胆固醇血症患者中进行了随机双盲试验，试验患者分别接受阿托伐他汀80mg/d或辛伐他汀40mg/d的治疗。结果显示，两种他汀类药物都可以降低hsCRP水平，同等剂量下阿托伐他汀的作用明显较辛伐他汀强。hsCRP水平和血脂的变化无明显相关性，但是动脉内膜中层厚度的进展与CRP的降低有显著的相关性[47e]。

另一项研究，降低胆固醇对动脉生物学影响的调查（Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol，ARBITER）是在161名CAD中度危险分层的患者中进行的随机临床试验，患者接受普伐他汀40mg/d或阿托伐他汀80mg/d的治疗。与普伐他汀比较，12个月的阿托伐他汀长期治疗可显著降低hsCRP水平（P<0.005），且动脉内膜中层厚度的改善更明显[47f]。

A 至 Z研究比较了高危ACS患者中早期强化他汀药物治疗（辛伐他汀40mg/d治疗1月后继续80mg/d治疗）和延期治疗（使用安慰剂4个月后开始辛伐他汀20mg/天治疗）的疗效[47g]。随访期为6个月至24个月，研究显示强化治疗组中心血管死亡、非致死性心梗、ACS复发和卒中的主要复合终点有下降趋势但未达统计学显著意义（P=0.14）。最近对该研究的再分析显示，ACS后30天和4个月时hsCRP水平高于3mg/L的患者2年死亡率明显高于那些hsCRP水平在1～3mg/L或低于1mg/L的患者（P<0.0001）[34]。并且，早期强化他汀治疗的患者在30天（P=0.028）和4个月（P<0.0001）时hsCRP水平更容易降低至小于1mg/L。因此，该研究显示，ACS后30天和4个月时的hsCRP水平与长期存活率独立相关，接受强化他汀治疗的患者hsCRP水平更容易降低。最近，在ACS患者中进行的几项研究也显示早期强化他汀治疗对ACS患者有益[48]。积极降脂治疗减少心肌缺血事件研究（Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering，MIRACL）显示，在不稳定心绞痛或Q波心梗的患者中，与安慰剂相比，入院后24～96小时开始阿托伐他汀治疗（80mg/d治疗16周）可以显著降低主要复合终点的风险性。同时，CRP水平也显著下降，阿托伐他汀组和安慰剂组分别下降83%和74%（P<0.0001），而IL-6无明显变化[48a]。不论不稳定心绞痛和非Q波心梗患者的初始LDL胆固醇是低于125mg/dl或大于等于125mg/L，阿托伐他汀都可以降低CRP和血清淀粉样蛋白A的水平，提示其抗炎作用不依赖于LDL胆固醇或肌钙蛋白-I的水平。

PROVE IT研究比较了ACS住院患者中标准他汀治疗（普伐他汀40mg/d）和强化治疗（阿托伐他汀80mg/d）方案的疗效[48b]。与40mg/d的普伐他汀相比，80mg/d的阿托伐他汀治疗可以使ACS患者的主要终点风险降低16%（P<0.0005）。而且，阿托伐他汀组患者的CRP水平较普伐他汀组明显下降（分别为1.3mg/L和2.1mg/L）。如果根据治疗终点的hsCRP和LDL胆固醇水平对患者进行分类，无论他汀治疗对LDL胆固醇的降低程度如何，hsCRP水平能降低至小于2mg/L的患者事件复发率较少。并且，他汀治疗后LDL胆固醇和hsCRP仍高的患者风险性最大。实际上，获益最大的是那些CRP（<2mg/L）和LDL胆固醇（<70mg/dl）水平能同时降低的患者[48c]。

REVERSAL试验中，血管内超声证实与普伐他汀（40mg/d）相比，阿托伐他汀80mg/d的治疗可以显著降低CAD患者冠状动脉粥样硬化的进展。研究者将此益处归因于致动脉硬化脂蛋白和CRP水平的降低[48d]。与他汀的使用无关，动脉硬化斑块在CRP和LDL胆固醇水平均能低于平均值的患者中体积减小最明显。这些研究结果进一步强调了降脂和抗炎作用对于他汀药物在动脉粥样硬化的治疗中同样重要。

最近的临床试验已经证实，与延期他汀治疗相比，早期他汀强化治疗更能改善临床预后。强化治疗的益处与LDL和CRP同时降低的双重效应有关。最近的研究发现，为了能够从他汀治疗中得到最大益处，临床医师在CAD二级预防治疗中除了LDL胆固醇水平外，还应检测hsCRP水平的变化。

同时，与辛伐他汀单独治疗相比，胆固醇吸收抑制剂依折麦布联合辛伐他汀治疗可以显著降低hsCRP的平均水平（分别降低18.2%和34.8%，P<0.01）。单独依折麦布治疗不能明显降低hsCRP水平，但联合辛伐他汀治疗时，随辛伐他汀剂量的增加hsCRP水平逐渐降低。因此，虽然依折麦布单药治疗不能降低CRP，但当联合他汀治疗时可以显著降低CRP水平。故降脂和抗炎的双重功效使依折麦布联合

辛伐他汀治疗成为一个相当有前景的治疗措施。

利莫那班和C反应蛋白

最新发现内分泌大麻系统能够通过中枢和外周效应参与能量代谢平衡、食物摄入、脂质和糖代谢的生理调节。这一系统由内源性配体和两类G蛋白偶联受体组成，包括大麻素受体1（cannabinoid receptor type 1，CB_1）和CB_2，CB_1位于脑部和多种外周组织（如脂肪组织、胃肠道、心脏、肺和肝）中，CB_2存在于免疫系统中。抑制CB_1受体作用可能是超重或肥胖的高危患者的一个治疗目标。选择性CB_1受体拮抗剂利莫那班可以减少小鼠和大鼠的食物摄入并减轻体重[49–51]。这些发现表明下丘脑CB_1受体的一个生理作用是调节食欲。最近的一些随机双盲安慰剂对照研究观察了CB_1受体阻断剂利莫那班对超重或肥胖患者的影响。一项多中心、双盲安慰剂对照研究（利莫那班在肥胖伴血脂异常患者中的研究，the Rimonabant in Obesity（RIO）-Lipids study）入组了1036名超重或肥胖伴血脂紊乱的患者，这些患者的体重指数为27～40kg/m^2，均伴有高甘油三酯血症和（或）高胆固醇/HDL比值。为期1年的研究中，患者减少热量摄入，并随机接受20mg/d或5mg/d的利莫那班或安慰剂治疗。大剂量利莫那班组的患者体重平均减轻了20磅，而安慰剂组只减轻了5磅（$P<0.001$）。体重减轻超过10%的患者比例在利莫那班20mg组、5mg组和安慰剂组分别为44.3%（与安慰剂比$P<0.001$）、16.3%和10.3%。利莫那班20mg组中代谢综合征的患者人数从基线的52.9%降低至1年后的25.8%（与安慰剂相比，$P<0.0001$）。20mg利莫那班的治疗可以显著降低患者腰围、甘油三酯（降低9.1%）和CRP（降低12%）水平，并升高HDL胆固醇水平（升高15%），与安慰剂相比所有P值均小于0.01[51a]。然而，该药目前尚未得到美国食品和药物管理局的通过。

髓过氧化物酶

生化和生理特点

髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）是血红素过氧化物酶家族的一员，受炎症刺激后由中性粒细胞和单核细胞中的嗜天青颗粒释放[52–54]。MPO催化过氧化氢和氯离子反应生成细胞毒性氧化次氯酸（hypochlorous acid，HOCl）。MPO有强大的NO清道夫作用，催化清除NO。随后，这些氧化剂介导了脂质的过氧化并促发炎症部位的氧化应激。MPO是高度阳离子化的蛋白，释放后保持其过氧化酶的活性并可以黏附于内皮细胞和白细胞上[52–54]。并且，生理条件下MPO可以与LDL和HDL结合，因此MPO可以加速脂质的氧化并抑制抗氧化剂对活性氧和活性氮类的清除（表33-3）[52–54]。

HOCl和活性氮可以修饰LDL的主要组成蛋白apo1B，导致LDL与巨噬细胞上的清道夫受体结合并被内吞，促进泡沫细胞的形成。MPO还可以催化HDL的主要组成蛋白apoA-I的硝基化和氯化，损害HDL介导巨噬细胞胆固醇外流的能力，使HDL更易于被降解[52–54]。因此，MPO对动脉壁胆固醇含量有着重要的影响：它增加修饰LDL对胆固醇的摄取并促使功能障碍的HDL的形成。已有证据发现MPO修饰的脂蛋白存在于人动脉粥样硬化斑块病变处。LDL内3-氯酪氨酸的生成是经HOCl催化MPO介导的LDL氧化的特异标记物[52–54]。动脉粥样硬化病变处的3-氯酪氨酸的浓度较正常动脉内膜升高了6倍，较循环LDL升高了30倍。在动脉硬化病变处，HOCl修饰LDL的免疫组织化学染色显示其绝大部分存在于单核/巨噬细胞、SMCs和内皮细胞中，尤其是在动脉内膜内。人动脉粥样硬化斑块和进展病变处的HOCl修饰LDL染色强阳性，与MPO染色共定位，但在病变与正常动脉交界处染色阴性。动脉硬化病变处的3-氯酪氨酸修饰HDL水平较循环HDL升高了8倍[52–54]。同时，免疫组织化学染色显示apoA-I和HOCl表位共定位于粥样硬化病变处。总之，这些结果表明人动脉粥样硬化病变处MPO可以催化LDL和HDL的氧化。

因此，MPO具有强的催化清除NO的作用，可以加速白细胞的化学趋化，促进致动脉硬化LDL、功能障碍HDL的形成以及SMC的凋亡，并上调MMP和组

表33-3	髓过氧化物酶和动脉粥样硬化
强大的NO清除剂	
促进蛋白硝基化和氯化	
增加胆固醇的摄取，促进功能障碍HDL的形成	
增加动脉粥样硬化病变部位的MPO修饰蛋白	
促进白细胞的化学趋化	
促进平滑肌细胞的凋亡	
上调MMP和组织因子	

HDL，高密度脂蛋白；MMP，基质金属蛋白酶；MPO，髓过氧化物酶；NO，一氧化氮。

织因子等蛋白酶的表达。



髓过氧化物酶和心血管病风险性

一项病例对照研究表明MPO水平与CAD的风险性相关。该研究入组了148名CAD患者和175名血管造影无明显CAD病变的对照者。研究结果显示CAD患者的白细胞和血液中的MPO水平显著高于对照组（P值均小于0.001）。CAD风险性随白细胞MPO（$P<0.05$）和血MPO（$P<0.001$）水平的升高而升高。即使是在矫正了传统心血管危险因素、Framingham风险评分和白细胞计数后，对于血MPO处于最高四分位数水平的患者来讲，其CAD的风险性较最低四分位数水平的患者高了近20倍（$P<0.001$）[52-54]。

血浆MPO修饰脂蛋白的测定进一步支持MPO是一种心血管危险因素。在44名健康志愿者和45名接受心脏病预防治疗的CVD患者中测定了apoB和apoA-I中的硝基酪氨酸和氯化酪氨酸水平。与健康对照组相比，CVD患者apoB中的硝基酪氨酸水平升高了2.2倍（$P=0.001$），apoA-Ⅰ中的硝基酪氨酸升高了1.44倍（$P=0.005$）。而且，冠心病患者的氯化酪氨酸浓度在apoA-Ⅰ中升高了2.7倍（$P<0.001$），在apoB中也有升高的趋势（$P=0.24$）[52-54]。与此相似，在100名CAD患者和108名对照者中进行的一项病例对照研究显示，冠心病患者中与蛋白结合的硝基酪氨酸水平较健康对照组升高了近2倍（分别为9.1μmol/mol和5.2μmol/mol，$P<0.001$）。并且，在校正了Framingham危险评分和CRP水平后，硝基酪氨酸四分位数水平最高的患者较水平最低的患者CAD风险性增加了4.4倍（95%的可信区间CI=1.8～10.6，$P<0.001$）[52-54]。因此，这些研究表明血浆MPO水平和MPO催化产物是CAD风险的独立预测因子。

一项在604名因胸痛就诊于急诊室的患者中进行的研究显示，血浆MPO可以预测短期心血管病风险[52-54]。MPO水平与肌钙蛋白T峰值（$r=0.21$，$P<0.001$）和CRP水平（$r=0.10$，$P=0.01$）呈弱相关。MPO四分位数水平最高的患者较水平最低患者的风险性增加了3.9倍（95%CI=2.2～6.8，$P<0.01$）。30天和6个月时的主要心血管事件风险性随MPO四分位数水平呈线性增加，即使在那些肌钙蛋白T持续阴性的患者中也是如此（$P<0.001$）。在这两个时间点，最高四分位数水平患者的心血管事件风险性较最低水平患者升高了4.7倍（95%CI=2.8～7.7，$P<0.01$）。相比较而言，CRP对预后的预测敏感性不高，不能区分肌钙蛋白T阴性患者的风险性。经校正CRP和既往病史后的多变量分析显示，MPO是不良预后的独立危险因素。同样，一项在1090名ACS患者中的研究显示，MPO是6个月心血管风险性的独立预测因素，尤其对于肌钙蛋白T水平低的患者的风险性预测更有意义[52-55]。这些数据证实MPO可以预测胸痛或ACS患者的短期心血管病风险性，即使在那些肌钙蛋白T阴性的无心肌坏死的患者中。在298名住院患者中的研究发现，肱动脉流量介导的舒张活性和血浆MPO四分位数水平的升高之间存在强的负性相关（从四分位数1～4分别为11.0%±6.0%、9.4%±5.3%、8.6%±5.8%和6.4%±4.5%，$P<0.001$）。如果取中位数作为切点定义内皮功能不良，在校正传统CVD风险因素、CRP水平、心血管病患病率和正在使用的心血管病药物治疗后，MPO四分位数水平的升高预示内皮细胞功能不良（MPO最高水平与最低水平相比，风险比6.4，95%CI=2.6～16，$P=0.001$）。

然而在心血管病风险性预测时测量MPO需注意，MPO是一种蛋白酶，测定酶的活性比测定其水平更适宜，气相色谱联用MS分析（gas chromatrography/mass spectrometry，GC/MS）可以用来测定双酪氨酸、氯化酪氨酸和硝基酪氨酸等MPO的活性。

髓过氧化物酶的调控

常规耐力运动具有心脏保护作用，可以对MPO产生有益的影响。对32名心血管病风险增高的患者进行了为期12周（每周196±15 分钟）的耐力运动训练，这些患者的年龄为31～68岁，男性占56%，其中有10人患有冠心病。训练后2千米长跑测试评价患者的体能有显著提高（17.3±0.8 vs. 15.7±0.9分钟，$P<0.001$）。运动后血浆ADMA水平从0.94±0.03mM/L降低至0.75±0.04 mM/L，降低了17.6±4.6%，血浆MPO水平从296.8±22.2 ng/ml降低至185.7±19.5 ng/ml，降低了28.5±7.5%，均有统计学显著意义，$P<0.001$。ADMA和MPO的下调与血浆cGMP的上调（训练前后分别为1.6±0.12mM/ml和2.21± 0.2 mM/ml，$P=0.001$）呈负性相关（ADMA：$r=-0.609$，$P<0.001$；MPO：$r=-0.437$，$P=0.014$），提示NO的生成。这些改变有强的抗动脉硬化作用，可以改善NO的生物活性，降低氧化应激，并抑制脂质过氧化。

他汀药物治疗抑制巨噬细胞内MPO基因的表



达。Shishebor等观察了12周的阿托伐他汀治疗对高胆固醇血症但无冠心病的患者的MPO的影响[52-54]。他汀治疗后，MPO特异性产物氯化酪氨酸的血浆蛋白含量显著降低，NO衍生的氧化剂硝基酪氨酸和氧化交联的双酪氨酸含量均明显下降，三种酪氨酸平均水平分别下降了30%、25%和32%，*P*值均小于0.001。他汀诱导的这些产物的降低也与总胆固醇和apoB-100的降低幅度（分别降低25%和29%，*P*值均小于0.001）相类似，但MPO的降低独立于脂质的降低。但该试验并不是安慰剂对照研究。最近的研究显示10mg/d的阿托伐他汀也可以显著降低ACS患者的MPO水平。以上研究结果提示，MPO和NO依赖性的氧化反应可能参与动脉粥样硬化的氧化应激，因此测定氧化标记物可能对于监督治疗方案有益。

脂蛋白相关性磷脂酶A_2

生化和生理特点

脂蛋白相关磷脂酶A_2（lipoprotein-associated phospholipase A_2，Lp-PLA$_2$），即血小板活化因子乙酰水解酶（platelet-activating factor acetylhydrolase，PAF-AH），最初是作为水解和灭活致炎性磷脂PAF的蛋白酶被发现的[56-58]。血浆中的Lp-PLA$_2$绝大部分与LDL结合，少数与HDL和极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）结合。它的主要作用是水解氧化LDL的sn-2位上的脂肪酸，从而裂解氧化磷脂，导致溶血卵磷脂和氧化FFAs的产生，这两种产物都有致动脉硬化作用，参与氧化LDL对巨噬细胞的细胞毒性作用。Lp-PLA$_2$在早期至进展的动脉粥样硬化病变处巨噬细胞的富含区域表达。巨噬细胞和T细胞是这些病变处Lp-PLA$_2$的主要来源。Stafforini等证实Lp-PLA$_2$活性增加与脂质过氧化标记F_2异构前列腺素（F_2-isoprostanes）的升高有关[58a]。

然而，Lp-PLA$_2$在极性磷脂的高度特异性表达使人们存在疑问，氧化LDL中Lp-PLA$_2$介导的PAF样磷脂的水解是否真的能够减弱其致炎活性。

脂蛋白相关性磷脂酶A_2和心血管病风险

几项研究已经证实了Lp-PLA$_2$主要与LDL胆固醇和apoB相关，而与hsCRP或其他生物标记物无关。校正其他危险因素后，研究显示Lp-PLA$_2$可能是CAD的独立危险因素。

一项研究在3148名行冠脉造影的住院患者中测定了Lp-PLA$_2$的酶活性[56-58]。其中有2524名患者经冠脉造影证实有CAD，其他694名作为对照组。Lp-PLA$_2$的活性与LDL胆固醇（r=0.517，P<0.001）和apoB（r=0.644，P<0.001）有明显的相关性，与其他血脂指标、白细胞计数和血清淀粉样蛋白A的相关性较弱但仍有统计学显著意义（P值均小于0.001）。该研究中Lp-PLA$_2$的活性与hsCRP无关，也不能预测CAD风险性。但是在1630名未接受降脂治疗的患者中的亚组分析显示，Lp-PLA$_2$最高四分位数活性的患者与最低四分位数活性的患者相比，CAD的风险性增加了2.21倍（95% CI=1.65～2.96；P<0.001）。校正其他因素后Lp-PLA$_2$仍然是CAD的独立风险因素（CAD风险性增加了1.85倍，95%CI=1.23～2.78；P=0.003）。因此，在未接受降脂药物治疗的患者中Lp-PLA$_2$与CAD风险独立相关。

苏格兰西部冠脉预防研究（West of Scotland Coronary Prevention Study，WOSCOPS）长期随访中，对比观察了580名冠脉疾病的男性患者和2名无冠脉疾病的对照者的年龄和吸烟情况[58b]。该研究中Lp-PLA$_2$水平与LDL胆固醇（r=0.21，P<0.001）和纤维蛋白原（r=0.086，P<0.01）呈弱相关。非致死性MI、心源性死亡或首次血运重建的复合终点风险性增加与Lp-PLA$_2$水平有显著的相关性，Lp-PLA$_2$每增加0.52mg/L，风险性增加20%（P<0.001）。这一风险评估不受CRP、白细胞计数或纤维蛋白原校正的影响（P=0.002），也与年龄、动脉收缩压、LDL胆固醇或HDL胆固醇的校正无关（P=0.005）。当按Lp-PLA$_2$四分位数进行分组时，校正其他危险因素后最高四分位数水平的患者较最低水平的患者的心血管病风险性增加了1.8倍。

在社区动脉粥样硬化危险研究（Atherosclerosis Risk in Communities，ARIC）中，入组了608名CAD事件（非致死性MI、CAD死亡或血运重建）患者和740名对照者，研究显示Lp-PLA$_2$与LDL胆固醇正相关（r=0.36，P<0.0001）而与HDL胆固醇（r=−0.33，P<0.0001）负相关，但与hsCRP、体重指数或血压无关[58c]。在校正年龄、性别和种族后，Lp-PLA$_2$最高三分位水平的患者较最低水平的患者CAD风险性增加了1.8倍（95% CI=1.33～2.38）。但当进一步校正了吸烟、动脉收缩压、LDL胆固醇、HDL胆固醇、糖尿病和hsCRP后，Lp-PLA$_2$不再是CAD风险的预测因素。当仅在LDL胆固醇水平低于130mg/dl的患者中进行分析时，Lp-PLA$_2$和hsCRP均能独立预测CAD风



险。$Lp\text{-}PLA_2$最高三分位水平的患者风险性增加2.08倍（95% CI=1.20～3.62），而hsCRP水平高于3mg/l的患者风险性增加1.76倍（95% CI=1.02～3.03）。尤其是，只有在$Lp\text{-}PLA_2$和hsCRP均升高的患者中这些标记物才与风险性增加相关。该研究表明测定$Lp\text{-}PLA_2$和hsCRP可能有助于发现LDL胆固醇水平低但CAD风险性高的患者。

在前瞻性人群研究中，除与CAD相关外，$Lp\text{-}PLA_2$活性也是缺血性卒中的独立预测因素[58d,58e]。$Lp\text{-}PLA_2$最高四分位数水平的患者较最低水平患者的远期缺血性卒中的风险增加了近一倍。因总胆固醇与卒中风险性无关，$Lp\text{-}PLA_2$活性和卒中之间的相关性表明尽管$Lp\text{-}PLA_2$由LDL运载，$Lp\text{-}PLA_2$可能具有不同的风险性。另一项研究显示，独立于其他生化标记物，$Lp\text{-}PLA_2$的浓度与稳定型CAD的患病率相关。这表明$Lp\text{-}PLA_2$可能是CAD的一个新的独立危险因素。

但应注意在这些研究中$Lp\text{-}PLA_2$的检测方法不同，酶浓度或活性的测定并不一致。商品化ELISA检测试剂盒的推广可能有助于改善未来研究的可比性。最近的研究中$Lp\text{-}PLA_2$浓度和活性测定结果的一致性也不是很好（r=0.36），因此就在不同的研究中究竟应测量浓度还是活性的问题尚存在疑问。并且，还有20%～30%的$Lp\text{-}PLA_2$存在于HDL中，因此，其又具有抗炎作用。同时，Zalewski等提出，$Lp\text{-}PLA_2$并不是ACS的一个有效生物标记物[58]。因$LpPLA_2$能水解氧化LDL和PAF中的磷脂，对其抗炎作用仍存在争议。

脂蛋白相关性磷脂酶A_2的调控

普伐他汀对炎症/CRP作用的评估（Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation，PRINCE）研究评价了每天40mg的普伐他汀对$Lp\text{-}PLA_2$水平的影响，研究受试者共481名，排除了CVD并被随机分配入普伐他汀组（n=246）和安慰剂组（n=235）。12周后，普伐他汀组$Lp\text{-}PLA_2$水平降低了22.1%而安慰剂组降低了7.8%（P<0.001）。这项研究中普伐他汀治疗12周可使$Lp\text{-}PLA_2$水平显著降低，并且其作用与LDL胆固醇的降低显著相关，变异性为6%。同时，校正LDL胆固醇后普伐他汀诱导的$Lp\text{-}PLA_2$的降低不再具有统计学显著性[58f]。

PROVE IT研究中ACS患者随机接受80mg/d的阿托伐他汀或40mg/d的普伐他汀治疗，在基线（n=3648）和30天（n=3265）时分别测定血浆$Lp\text{-}PLA_2$活性。主要终点是死亡、MI、不稳定型心绞痛、血运重建或卒中，平均随访期为24个月。总的来讲，随访30天时$Lp\text{-}PLA_2$的平均水平较基线降低［分别为35.7 nmol/（min · ml）和40.9 nmol/（min · ml），P<0.001］。更重要的是，阿托伐他汀80mg/d的治疗使$Lp\text{-}PLA_2$活性降低了20%（P<0.001），而普伐他汀组升高了3.6%（P<0.001）。对于30天时$Lp\text{-}PLA_2$活性在最高四分位数水平的患者来讲，其再发心血管事件的风险较最低四分位数水平的患者显著增加（分别为26.4% 和17.6%；P=0.002）。在校正心脏危险因素、治疗、最终LDL水平和CRP后，$Lp\text{-}PLA_2$最高四分位数水平活性仍然与再发心血管事件高危险性独立相关（校正风险比1.33；95%CI=1.01～1.74）。ACS后30天，高剂量他汀治疗可显著降低$Lp\text{-}PLA_2$的活性，$Lp\text{-}PLA_2$活性与心血管事件风险性增加相关，并不依赖于CRP和LDL胆固醇水平[58g]。

小结

流行病学研究提供的大量证据表明炎症生物标记物在相对健康人群中能预测心血管病的风险性增加。未来和目前正在进行的前瞻性研究将揭示特异性降低炎症生物标记物的治疗方案能否降低心血管事件和死亡风险性。即使到那时，同目前NCEP ATP Ⅲ指南一样，LDL胆固醇仍然是治疗的重点。炎症生物标记物的测量对于中度心血管风险的患者最有益，他们可以从更有力的干预治疗中获益。最近，Grundy等提出，对于心血管中高度风险患者的一级预防治疗目标是LDL胆固醇低于100mg/dl。CRP水平大于3mg/L对于中度风险患者有助于决定治疗强度。

因CRP的升高预示ACS发病率和死亡率增加，而冠脉结扎试验模型中针对CRP的治疗可以防止梗死面积的扩展，因此降低CRP的治疗方案有着广阔的发展前景。hsCRP、MPO和$Lp\text{-}PLA_2$是3个研究最深入的生物学标记物，但未来也不能忽视对其他标记物如IL-6、IL-18、MMPs、sCD40L等调控的研究[59]。

（靳文英　译）

参考文献

1. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868–874.
2. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, et al: CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004;110(25):e545–e549.



3. Thompson D, Pepys MB, Wood SP: The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999;7(2):169–177.
4. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I: Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(1):33–37.
5. Verma S, Devaraj S, Jialal I: Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation* 2006;113(17):2135–2150.
6. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29(8):439–493.
7. Verma S, Szmitko PE, Ridker PM: C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2(1):29–36.
8. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98(8):731–733.
9. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499–511.
10. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al: Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106(12):1439–1441.
11. Devaraj S, Davis B, Simon SI, Jialal I: CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fcgamma receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(3):H1170–H1176.
12. Verma S, Wang CH, Li SH, et al: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106(8):913–919.
13. Qamirani E, Ren Y, Kuo L, Hein TW: C-reactive protein inhibits endothelium-dependent NO-mediated dilation in coronary arterioles by activating p38 kinase and NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):995–1001.
14. Devaraj S, Du Clos TW, Jialal I: Binding and internalization of C-reactive protein by Fcgamma receptors on human aortic endothelial cells mediates biological effects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(7):1359–1363.
15. Mineo C, Gormley AK, Yuhanna IS, et al: FcgammaRIIB mediates C-reactive protein inhibition of endothelial NO synthase. *Circ Res* 2005;97(11):1124–1131.
15a. Singh V, Devaraj S, Vasquez-Vivar J, Jialal I: C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43: 780–791.
16. Grad E, Golomb M, Mor Yosef I, et al: Transgenic expression of human C-reactive protein suppresses endothelial nitric oxide synthase expression and bioactivity following vascular injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H489–H495 (Epub ahead of print).
17. Schwartz R, Osborne-Lawrence S, Hahner L, et al: C-reactive protein downregulates endothelial NO synthase and attenuates reendothelialization *in vivo* in mice. *Circ Res* 2007;100(10): 1452–1459.
18. Devaraj S, Kumaresan PR, Jialal I: Effect of C-reactive protein on chemokine expression in human aortic endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36(3):405–410.
19. Lin R, Liu J, Gan W, Yang G: C-reactive protein-induced expression of CD40-CD40L and the effect of lovastatin and fenofibrate on it in human vascular endothelial cells. *Biol Pharm Bull* 2004;27(10):1537–1543.
20. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al: C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109(17):2058–2067.
21. Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, et al: Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. *Circulation* 2003;108(5):512–515.
22. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al: C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107(13):1783–1790.
23. Woollard KJ, Fisch C, Newby R, Griffiths HR: C-reactive protein mediates CD11b expression in monocytes through the non-receptor tyrosine kinase, Syk, and calcium mobilization but not through cytosolic peroxides. *Inflamm Res* 2005;54(12):485–492.
24. Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL: C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(20):13043–13048.
25. Lim MY, Wang H, Kapoun AM, et al: p38 Inhibition attenuates the pro-inflammatory response to C-reactive protein by human peripheral blood mononuclear cells. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37(6):1111–1114.
26. Han KH, Hong KH, Park JH, et al: C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1–mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. *Circulation* 2004;109(21):2566–2571.
27. Singh U, Devaraj S, Dasu MR, et al: C-reactive protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(11):2469–2475.
28. Montero I, Orbe J, Varo N, et al: C-reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells: implications for clinical and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(7):1369–1378.
29. Doronzo G, Russo I, Mattiello L, et al: C-reactive protein increases matrix metalloproteinase-2 expression and activity in cultured human vascular smooth muscle cells. *J Lab Clin Med* 2005;146(5):287–298.
30. Dasu MR, Devaraj S, Du Clos TW, Jialal I: The biological effects of CRP are not attributable to endotoxin contamination: evidence from TLR4 knockdown human aortic endothelial cells. *J Lipid Res* 2007;48(3):509–512.
31. Sattler KJ, Woodrum JE, Galili O, et al: Concurrent treatment with renin-angiotensin system blockers and acetylsalicylic acid reduces nuclear factor kappaB activation and C-reactive protein expression in human carotid artery plaques. *Stroke* 2005;36(1):14–20.
32. Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I: Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. *Am J Pathol* 2005;166(4):1265–1271.
33. Paul A, Ko KW, Li L, et al: C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004;109(5):647–655.
33a. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005;96:714–716.
34. Devaraj S, Rogers J, Jialal I: Statins and biomarkers of inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9(1):33–41.
35. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al: Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006;440(7088):1217–1221.
36. Devaraj S, Kasim-Karakas S, Jialal I: The effect of weight loss and dietary fatty acids on inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8(6):477–486.
37. Basu A, Devaraj S, Jialal I: Dietary factors that promote or retard inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(5): 995–1001.
37a. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al: Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003;290:502–510.
37b. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al: Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: A randomized trial. *JAMA* 2005;293:43–53.
38. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al: Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005;54(5):1566–1572.
38a. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, et al: Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1042–1047.
38b. Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, et al: Markers of chronic inflammation and obesity: A prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:659–662.
38c. Hanusch-Enserer U, Cauza E, Spak M, et al: Acute-phase response and immunological markers in morbid obese patients and patients following adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:355–361.



39. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP: The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167(1):31–39.
39a. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779–785.
39b. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al: Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440–1446.
39c. Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, et al: Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:478–485.
40. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, et al: Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4649–4654.
41. Consoli A, Devangelio E: Thiazolidinediones and inflammation. *Lupus* 2005;14(9):794–797.
42. Blaschke F, Spanheimer R, Khan M, Law RE: Vascular effects of TZDs: new implications. *Vascul Pharmacol* 2006;45:3–18.
43. Haffner SM: Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61(Suppl 1):S9–S18.
43a. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al: Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003;26:2493–2499.
44. Rizos E, Kostoula A, Elisaf M, Mikhailidis DP: Effect of ciprofibrate on C-reactive protein and fibrinogen levels. *Angiology* 2002;53(3):273–277.
45. Després JP, Lemieux I, Robins SJ: Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease. *Drugs* 2004;64(19):2177–2198.
46. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, et al: Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis* 2003;170(2):315–323.
47. Gelman L, Fruchart JC, Auwerx J: An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer. *Cell Mol Life Sci* 1999;55(6–7):932–943.
47a. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839–844.
47b. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–1965.
47c. Jialal I, Stein D, Balis D, et al: Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001;103:1933–1935.
47d. Dallinga-Thie GM, Berk-Planken II, Bootsma AH, Jansen H: Atorvastatin decreases apolipoprotein C-III in apolipoprotein B-containing lipoprotein and HDL in type 2 diabetes: A potential mechanism to lower plasma triglycerides. *Diabetes Care* 2004;27:1358–1364.
47e. van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, et al: Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002;165:361–366.
47f. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al: ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055–2060.
47g. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
48. Jialal I, Devaraj S: Statins and acute cardiovascular syndromes. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(5):610–612.
48a. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al: High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560–1566.
48b. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
48c. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28.
48d. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.
49. Kakafika AI, Mikhailidis DP, Karagiannis A, Athyros VG: The role of endocannabinoid system blockade in the treatment of the metabolic syndrome. *J Clin Pharmacol* 2007;47(5):642–652.
50. Despres JP, Lemieux I, Almeras N: Contribution of CB1 blockade to the management of high-risk abdominal obesity. *Int J Obes* (Lond) 2006;30(Suppl 1):S44–S52.
51. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al: RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(7):761–775.
51a. Després JP, Golay A, Sjöström L: Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121–2134.
52. Carr AC, Myzak MC, Stocker R, et al: Myeloperoxidase binds to low-density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis. *FEBS Lett* 2005;487(2):176–180.
53. Nambi V: The use of myeloperoxidase as a risk marker for atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2005;7(2):127–131.
54. Nicholls SJ, Hazen SL: Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(6):1102–1011.
55. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al: Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108(12):1440–1445.
56. Sudhir K: Lipoprotein-associated phospholipase A2, vascular inflammation and cardiovascular risk prediction. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2(2):153–156.
57. Jenny NS: Lipoprotein-associated phospholipase A2: novel biomarker and causal mediator of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(11):2417–2418.
58. Zalewski A, Nelson JJ, Hegg L, Macphee C: Lp-PLA2: a new kid on the block. *Clin Chem* 2006;52(9):1645–1650.
58a. Stafforini DM, Sheller JR, Blackwell TS, et al: Release of free F_2-isoprostanes from esterified phospholipids is catalyzed by intracellular and plasma platelet-activating factor acetylhydrolases. *J Biol Chem* 2006;281:4616–4623.
58b. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000;343:1148–1155.
58c. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837–842.
58d. Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2005;111:570–575.
58e. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med* 2005;165:2479–2484.
58f. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
58g. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A_2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation* 2006;113:1745–1752.
59. Jialal I: Role of biomarkers of inflammation and cardiovascular disease/atherosclerosis. *Crit Pathw Cardiol* 2006; 5:191–210.

第 34 章

有创成像技术与动脉粥样硬化：血管内超声的作用

Stephen J. Nicholls 和 Steven E. Nissen

引言

近五十年来，冠状动脉造影被广泛地用来检测和定量冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary artery disease，CAD），并可用来指导包括药物和血运重建术在内的治疗策略。应用系列冠脉造影术的定量分析可以评价药物治疗对阻塞性冠脉疾病进展的影响，通过这种方法证实了控制危险因素可以减缓疾病的进展，但这种评价方法低估了药物治疗和血运重建术对临床事件的影响程度。这与冠脉造影描述的是二维动脉管腔的轮廓，而没有直接显影斑块聚集的血管壁有关。采用评价动脉管壁的影像学方法，可以更直接地评价药物治疗对动脉粥样硬化斑块负荷的影响。

血管内超声

血管内超声（intravascular ultrasound，IVUS）技术的改进允许将高频（30～40 MHz）探头放置到冠状动脉内。高频探头非常接近血管内皮的表面，可以得到血管壁横断面高分辨率的影像（图34-1）。冠状动脉的血管内超声准确地反映了血管壁内的动脉粥样斑块的程度，因此，IVUS经常可以发现冠脉造影正常或者轻度病变的血管段存在广泛的动脉粥样硬化性斑块[1]。这种粥样硬化斑块负荷和阻塞性病变程度的不相符性，反映了血管壁改变其大小和形状的能力，称之为重构。这种现象最初在尸检中发现，动脉粥样硬化斑块早期的积聚引起血管外弹力膜（external elastic membrane，EEM）的扩张[2]。只有在血管壁动脉粥样硬化达到一定程度后，才表现为管腔狭窄。因此，冠脉造影提示的血管管腔的狭窄，不能真正反映血管壁的动脉粥样硬化斑块的负荷。

IVUS已经用于研究斑块形成的自然过程及其相关临床事件的影响因素。但不同于冠脉造影结果的是，血管内超声证实，动脉粥样硬化斑块的存在更普遍，而且始发年龄比我们认为的更低。有一项对262名心脏移植受体患者的研究中，发现移植后近期IVUS的检查提示，有将近1/6的青少年供体动脉内存在肉眼清晰可见的动脉粥样斑块，随着供体年龄的增加，动脉粥样硬化的存在比例成指数倍增加。

大量的血管内超声研究进一步证实了血管重构的类型特点[4]。特点是，临床表现不同，血管重构的类型也不同。在急性心肌梗死的病变中，其罪犯病变处主要表现为膨胀性重构。而稳定性心绞痛患者的罪犯病变处往往表现为缩窄性重构[5]。与之相一致的是，在膨胀性重构患者的基质金属蛋白酶水平较高，后者可促进斑块破裂的发生[6]。急性冠脉综合征患者的IVUS研究显示，患者的冠脉血管树内存在多处斑块破裂，这也与疾病进展的自然过程相一致[7]。同时，



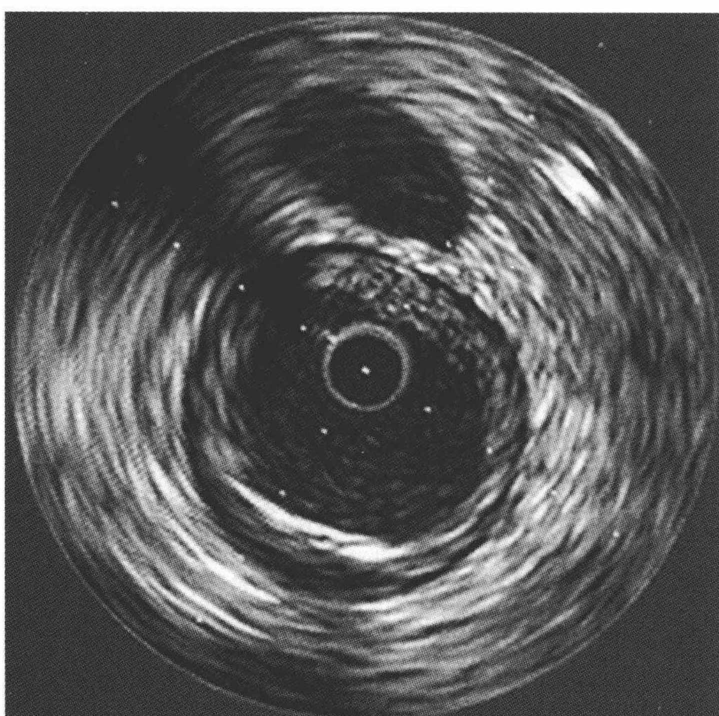


图34-1 血管内超声的血管壁横断面影像。图像中11点处导丝伪像使血管壁结构模糊。

IVUS可以帮助明确经皮介入治疗后再狭窄的因素[8]，以及在心脏移植后冠脉内膜增生的发展[9]。

采用血管内超声监测动脉粥样硬化负荷

依据美国心脏病学院和欧洲心脏病协会的IVUS共识指南[10]，面积法测得的管腔和EEM面积，可以帮助估算动脉粥样硬化斑块面积（图34-2）。假定动脉中膜的厚度可以忽略不计的话（<500μm），管腔和EEM的面积之差即为动脉粥样硬化斑块面积。

$$\text{斑块面积}(mm^2) = EEM_{\text{面积}} - \text{管腔}_{\text{面积}}$$

自动回撤装置可以保证超声探头在动脉内按照恒定的速度持续回撤（一般为0.5mm/s），并获得连续的图像（图34-3）。汇总某个血管段内测得的每一个斑块的面积，就可以确定此斑块的容积。

$$\text{总体粥样斑块容积}(TAV, mm^2) = \sum(EEM_{\text{面积}} - \text{管腔}_{\text{面积}})$$

根据解剖上的边支位置确定的血管段，长短不一。为了控制这种差异，可采用标准化TAV做参照，后者为特定动脉段内平均斑块面积乘以整个研究人群可以评价的图像的中位数。

$$\text{标准化}TAV(mm^3) = \frac{\sum(EEM_{\text{面积}} - \text{管腔}_{\text{面积}})}{\text{回撤图像的数目}} \times \text{图像的中位数}$$

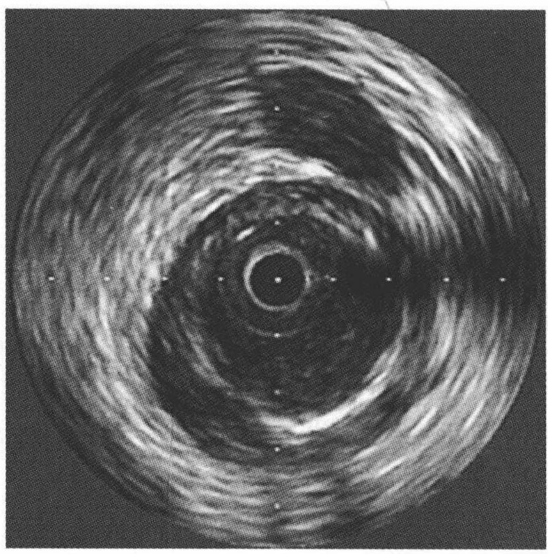
另外，可以用粥样斑块容积百分比（ercent atheroma volume，PAV）表示粥样硬化的范围，此指标代表动脉粥样硬化斑块占据血管壁的比例。

$$\text{粥样斑块容积百分比}PAV = \frac{\sum(EEM_{\text{面积}} - \text{管腔}_{\text{面积}})}{\sum(EEM_{\text{面积}})} \times 100$$

其他的可以通过超声获得的测量指标包括，病变最重处10mm截段内斑块容积的改变、最大和最小的斑块厚度，以及钙化的程度。系列的IVUS研究用于评价不同的药物治疗对于确定的危险因素或者粥样硬化斑块所引起的病理学事件的影响（图34-4，图34-5）。

降低低密度脂蛋白胆固醇的水平

胆固醇在动脉粥样硬化的形成和发展过程中起



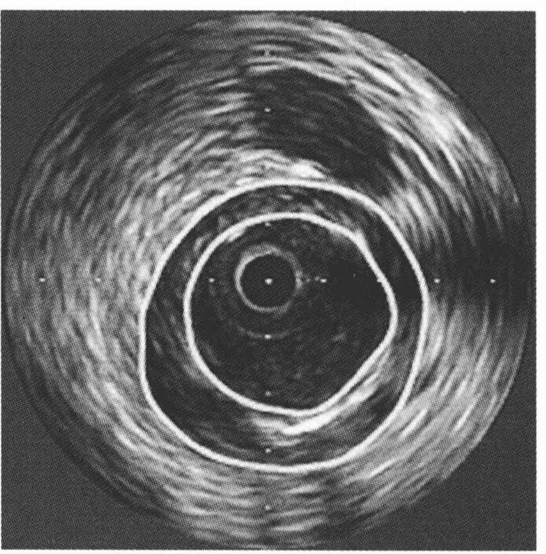


图34-2 典型的血管壁横断面的测量。可以采用手工描绘或者借助自动描记边缘的软件对管腔的边缘（内圈）和外弹力膜（外圈）进行测量。而两个边缘之间的区域就是动脉粥样斑块。



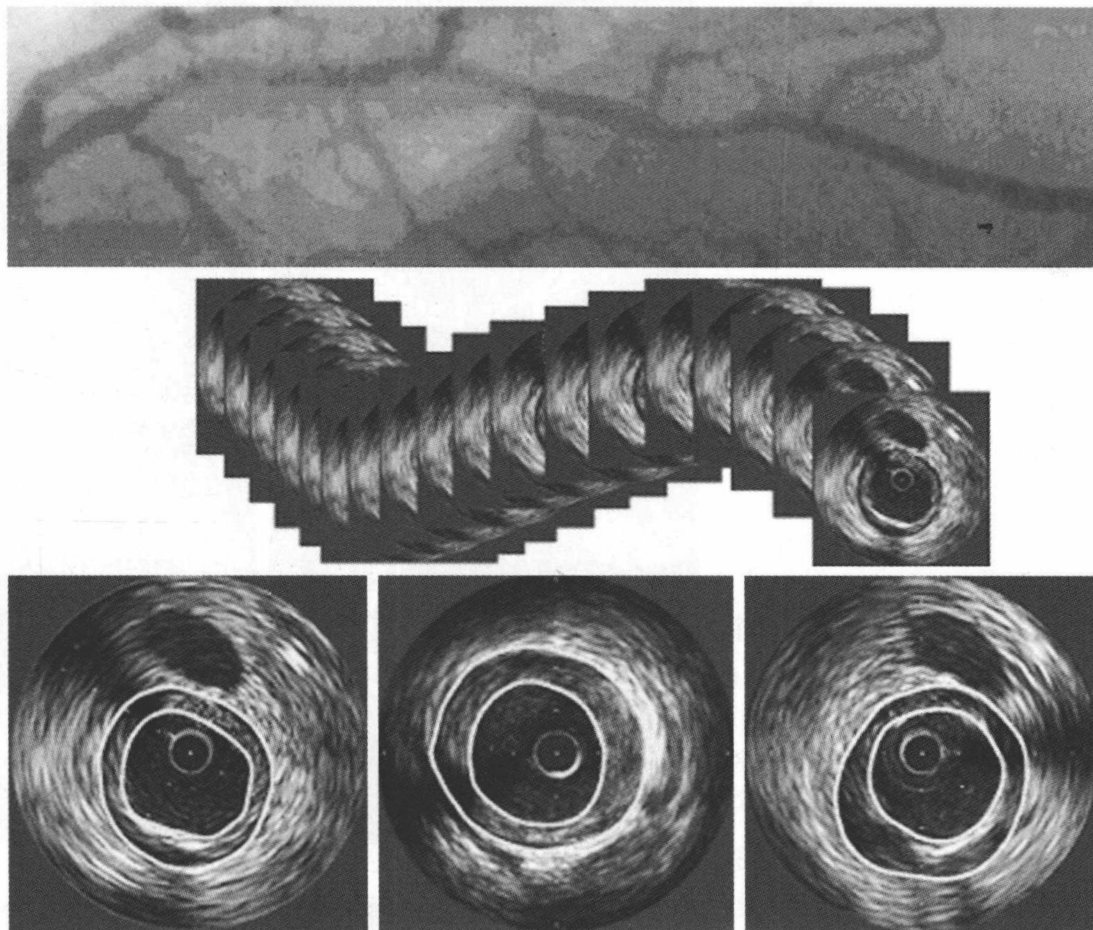


图34-3 超声导管从动脉远端回撤过程中，超声探头获得的连续影像（上图）。这样产生了一组动脉壁的横截面图像（中图）。每隔1mm选取一幅图像进行精确测量（下图）。

关键作用，这已经非常明确。在大规模的安慰剂对照的临床研究中，降低低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇水平被证实可相应地减少临床事件的发生[11-16]。因而，LDL胆固醇的降低是调脂指南的主要目标。羟甲基戊二酰辅酶A还原酶（他汀类）抑制剂已经被广泛应用，但是，其最佳的治疗策略有待进一步确定。目前，尚不明确是否存在LDL胆固醇低限，其水平的进一步降低将不增加临床获益。因此，降低LDL胆固醇对于已存在的动脉粥样硬化斑块的影响仍需进一步确定。IVUS可显示不同时间点的动脉壁情况，帮助我们了解降低胆固醇和动脉粥样斑块自然过程的关系。

一些研究显示，无论是在单个病变节段，还是在整个血管段，LDL胆固醇水平和斑块负荷之间没有显著性关系[17,18]。但是，LDL胆固醇水平可预测病变的进展。有一项队列研究，入选60名患者，选两个不同时间点相隔18个月分别进行左主干最显著狭窄处的血管内超声评价，结果显示，LDL胆固醇水平与斑块面积呈正相关（r=0.41，P<0.0001），与管腔面积呈负相关（r=−0.32，P<0.01）[18]。最近的研究揭示，在不同的年龄组，LDL胆固醇与斑块的进展速度相关[19]。这些结果提示，降低LDL胆固醇水平可以对疾病的进展速度产生积极的影响。

有一些学者采用定量冠脉造影的方法，评价血浆分离置换法降低LDL胆固醇对于疾病进展速度的影响。在最初小型研究得到满意效果后[20,21]，用于评价联合血浆分离置换法和药物疗效的临床研究，但得出的结果模棱两可[22,23]。特别是，没有确定的证据显示LDL的血浆置换疗法能在造影随访中显示其对病变进展的影响。在低密度脂蛋白血浆置换疗法冠脉形态学和储备研究（Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial，LCAMART）中[24]，18名患有家族性高胆固醇血症的患者采用单独降脂药物治疗或者联合血浆置换疗法均治疗12个月。结果表明，血浆置换疗法组降低LDL胆固醇为34.3%，并发现显著降低了斑块面积和增加了最小管腔直径。这些结果提示，强化降低LDL胆固醇可以促进动脉硬化的消退。



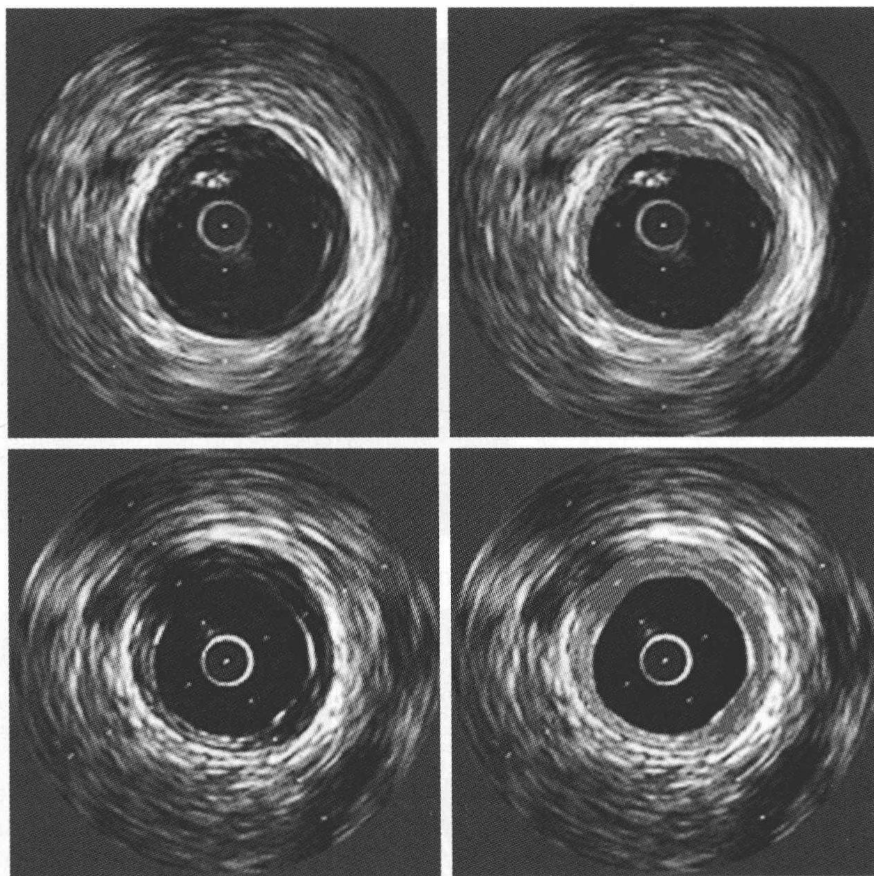


图34-4 动脉粥样硬化进展的图示说明。增长的斑块面积（阴影区域），相匹配位置的基线（上图）以及随访（下图）图像。

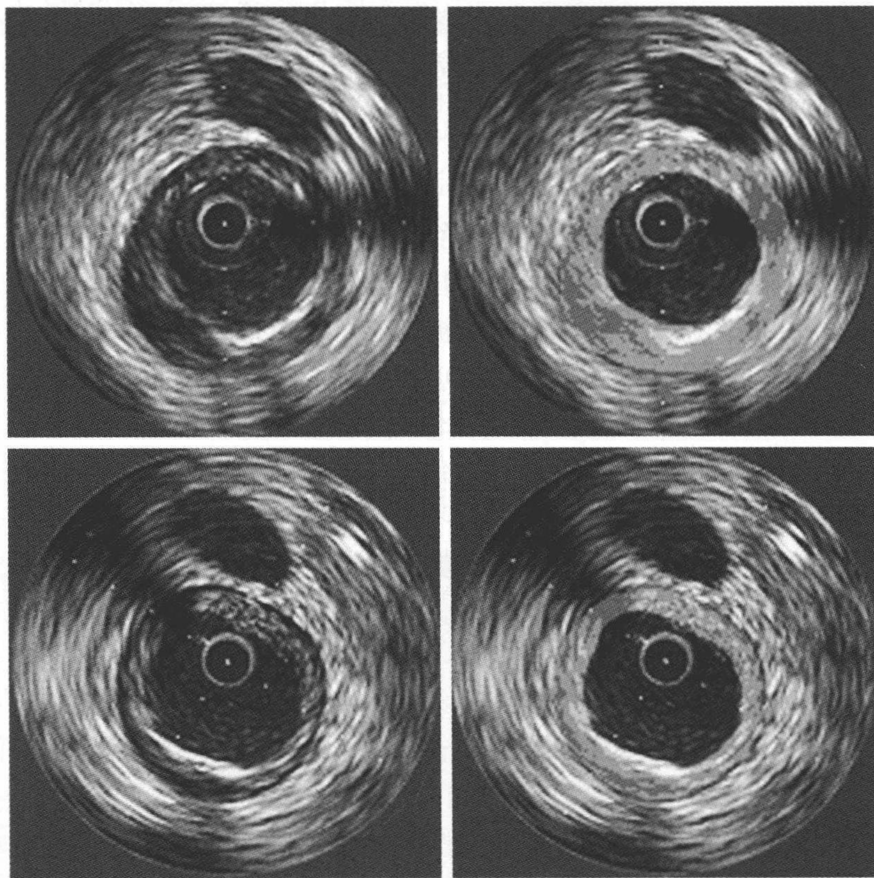


图34-5 动脉粥样硬化消退的图示说明。减少的斑块面积（阴影区域），相匹配位置的基线（上图）以及随访（下图）图像。

随后，又有一些学者积极地采用系列的IVUS评价粥样斑块的改变，以确定强化降脂治疗是否对斑块的消退产生益处。在德国的阿托伐他汀调查研究（German Atorva-statin Investigation，Gain研究）中，开放式入选131名行冠脉造影的冠心病患者，接受阿托伐他汀或常规治疗12个月[25]。在所观察的患者中，接受阿托伐他汀治疗的患者LDL胆固醇的水平更低（86 mg/dl vs. 140 mg/dl），但是，没有发现斑块



的消退。强化降脂治疗可增加高回声指数，提示对斑块组成产生了有益的影响。

强化降脂逆转动脉粥样硬化（Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering，REVERSAL）研究，随机比较了502名造影诊断为冠心病和胆固醇水平为125～210 mg/dl的患者，给予强化治疗（阿托伐他汀80mg/d）或者中等强度的降脂治疗（普伐他汀40mg/d）18个月[26]。结果表明，LDL胆固醇水平的显著降低（79mg/dl vs. 110mg/dl）伴随着斑块容量的变化。其中，非强化治疗组，接受普伐他汀治疗的患者斑块容积增加了2.7%，提示斑块进展；接受阿托伐他汀治疗的患者随访期斑块容积与基线相比无显著差别（−0.4%），提示强化降低LDL胆固醇的治疗可以阻止斑块进展的自然过程。

上述研究中，我们观察到改变LDL胆固醇水平与粥样斑块容积有直接关系，但是，不同的治疗组间存在差异。对接受普伐他汀治疗的患者需要额外降低30mg/dl LDL胆固醇才能获得同阿托伐他汀组同样的对斑块进展的影响。这也提示，大剂量的阿托伐他汀治疗存在降脂以外的其他效应。研究结果显示，接受阿托伐他汀治疗的患者可以更加显著地降低炎症标记物C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）（36% vs. 5%），同时，CRP与动脉斑块的直接关系提示阿托伐他汀的抗炎特性可能对斑块的进展产生益处。

此外，普伐他汀或阿托伐他汀强化降脂治疗策略对于斑块进展评价和感染影响的研究（Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy，PROVE-IT），证实了对于急性冠脉综合征患者接受阿托伐他汀80mg/d治疗，要比接受普伐他汀40mg/d治疗能显著减少临床事件[28]。在随后的分析中证实，将LDL胆固醇和CRP降得最低的患者其斑块进展[27]和临床事件[29]率均最低。这些发现为证实他汀类药物潜在的多效性特性是其在人体内产生益处这一观点提供了支持。

对于主要几项临床研究中采用系列的IVUS测量的结果进行分析证实，降低LDL胆固醇的水平与粥样斑块容积百分比的改变有直接的关系。但尚需要证实的是，是否进一步地降低LDL胆固醇可以促进斑块的消退。在采用血管内超声评价瑞舒伐他汀对冠脉粥样斑块负荷疗效的研究（ASTEROID）中，349名患者服用瑞舒伐他汀40mg/d之前和24个月之后进行了系列的IVUS的评价[30]。瑞舒伐他汀降低了LDL胆固醇53%，即下降值达到60.8mg/dl，升高了高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein，HDL）14.7%，达到增加49mg/dl，并将LDL胆固醇/HDL胆固醇比降低了58.5%，达到1.3。这种对降低血脂的显著疗效明显降低了斑块负荷的所有指数，并与斑块消退相关。根据采用的指标，63%～78%的患者证实存在某种程度的消退证据。亚组分析显示，只有将LDL胆固醇降低到70mg/dl以下的患者可以显著降低斑块负荷。这些结果提供了一个重要结论，即大剂量他汀类药物治疗可以将LDL胆固醇降至非常低的水平以及将HDL胆固醇中等程度地升高，可以促进冠脉粥样斑块的消退。

他汀类药物降低LDL胆固醇可以促进斑块消退的早期报道来自小样本的IVUS系列研究。例如，在急性冠脉综合征患者早期他汀类药物治疗（Early Statin Treatment in Patients with Acute Coronary Syndrome，ESTABLISH）研究中，入选70名住院治疗的急性冠脉综合征的日本患者，在接受经皮冠脉介入治疗后，随机分为接受强化的降脂治疗组（阿托伐他汀20mg/d）和安慰剂治疗组，观察6个月[31]。结果显示，阿托伐他汀组可以将LDL胆固醇降低41.7%，显著降低了13.1%的斑块容积。相反，安慰剂组的LDL胆固醇水平增加了0.7%，斑块容积增加了8.7%，提示疾病进展。

另外，丹麦学者在一项小样本（*n*=40）高胆固醇血症合并冠心病的男性患者研究中证实冠脉粥样斑块的消退[32]。患者先接受低脂饮食3个月，随后接受辛伐他汀40mg/d，治疗12个月。结果表明，辛伐他汀治疗可降低LDL胆固醇42.6%，并降低了斑块容积6.3%。该项试验不同于其他的采用系列IVUS评价临床疗效的试验，这两个小样本患者的队列研究中仅观察局限的冠脉病变节段，也证实了冠脉斑块的消退。无论如何，所有这些证据均证实有效降低LDL胆固醇水平可以对动脉粥样硬化斑块进展的自然病程产生有益的影响。

促进高密度脂蛋白的生物活性

流行病学和动物研究已经确定HDL对抗动脉硬化进展的作用。对粥样硬化病变的动物模型研究证实，促进HDL的生物学活性可以引起病变的消退[35]。这种活性主要来自于HDL的一些功能的特性，除了促进胆固醇的外流和胆固醇的逆转运等关键作用外，HDL还具有抑制炎症、氧化、凋亡和粥样硬化斑块

血栓形成事件等作用[36]。当今的治疗措施可以将HDL升高到适度水平。其中，有相当一部分评价促进HDL保护性有效性的临床研究，采用系列IVUS检查作为主要评价指标。

突变蛋白载脂蛋白A-I_{Milano}（AIM）据称具有保护性蛋白的特性[37]。即便HDL水平较低，但AIM携带者的动脉粥样硬化心血管疾病的发生率保持在较低水平[37]。基于动物模型中显著的抗动脉粥样硬化的疗效[38,39]，系列的IVUS用来评价注射AIM对人体的影响。有一项研究入选了47名两周内发生急性冠脉综合征的患者，随机分为接受一周的静脉输注生理盐水组和输注低剂量（15mg/kg）或高剂量（45mg/kg）AIM与磷脂类的复合体组（ETC-216）。在输注之后的2周内进行IVUS检查，结果显示，与输注生理盐水相比，无论输注那种剂量的AIM均能显著降低斑块容积4.2%。随后的分析显示，在斑块最重的区域，斑块消退（11.2%）更显著，这也提示斑块消退最显著的部位为较大的、富含脂质的病变[41]。研究表明，斑块消退伴随血管外弹力膜的收缩，管腔直径改变不大[41]，这一发现支持采用具备观察血管壁功能的影像学手段，评估药物治疗对于动脉粥样硬化斑块的影响。这些初步结果令人振奋，提示输注HDL可以促进将胆固醇快速地从血管壁中去除，但是，其有效性及对临床事件的影响尚需进一步大规模的临床试验加以验证。

AIM是否比野生型apoA-Ⅰ具有更多的保护性引人关注。在动脉粥样硬化安全性和有效性研究（Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy，ERASE）中，验证了从人类血浆中提取的含有野生型apoA-I的重组HDL（reconstituted HDL，rHDL）颗粒（CSL-111）的有效性。183名患者随机分组分别接受盐水或者40mg rHDL或者80mg rHDL输注4周。因为肝酶异常的出现，大剂量组中止试验。注入CSL-111引起斑块容积降低3.4%，提示斑块消退；同时，冠脉造影和斑块特征指数提示斑块趋于稳定。虽然急性冠脉综合征患者应用此类药物显示了令人兴奋的潜在益处，但这两种类型的rHDL治疗的有效性仍需要更大规模的临床研究加以证实。

输注rHDL后并未伴随全身的HDL胆固醇水平的升高，表明可以通过开发新的治疗措施以促进HDL的功能。目前，已有很多学者将精力集中在开发提高全身HDL水平的治疗措施。现存的治疗方法仅能轻度升高HDL水平，新的治疗措施似乎具有更有益的影响。最近，有一篇报道，采用系列IVUS研究评价他汀类药物治疗疗效的临床Meta分析显示，升高HDL水平是他汀类药物治疗影响斑块消退率的独立预测因子[43]。如能兼有降低LDL胆固醇水平和适度升高HDL水平（大于7.5%）可以获得最佳的促进斑块消退的益处。

目前，最有效的升高HDL的试验药物是胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）的化学抑制剂。研究显示，CETP抑制剂可以在动物模型中抑制斑块的形成[44]以及在人体升高HDL水平达50%[45]，这也激励更多学者去探寻此种治疗对于斑块消退率的影响。采用血管内超声的方法评价使用CETP抑制剂和升高HDL对斑块消退影响的脂蛋白调查研究（ILLUSTRATE），纳入了991名接受阿托伐他汀治疗的患者，控制LDL胆固醇水平不超过100mg/dl （平均剂量：23 mg/d），随机接受torcetrapib 60mg/d，或者安慰剂治疗[46]。结果表明，服用torcetrapib者升高HDL61%，达到72.1 mg/dl，降低LDL胆固醇20%，达到70.1 mg/dl， LDL胆固醇/HDL胆固醇比率为0.93。其中torcetrapib同时升高收缩压4.6mmHg。试验的主要终点（PAV的改变）方面，两组之间没有达到显著性差异，提示torcetrapib治疗对于斑块的消退率没有显著的有益影响。尽管整个血管段的斑块容积的减少，在两治疗组间存在差异，torcetrapib组更显著，但是，病变最重的10mm血管段，两组比较没有显著性差异。另有一些观察性研究表明，torcetrapib缺乏有效性。关于斑块进展率，用粥样斑块容积百分比的改变表示，在torcetrapib治疗组明显高于LDL胆固醇水平在71mg/dl组（图34-6）。另外，torcetrapib治疗24个月，总体粥样斑块容积的降低和HDL升高幅度低于注射富含AIM的rHDL 5周的水平[40]。这些发现补充了torcetrapib治疗对颈动脉内膜中膜厚度缺乏有益影响，以及缺乏大规模临床试验有效性的观点[47]。torcetrapib治疗缺乏有效性是源于CETP抑制剂对分子水平的抑制，抑或HDL颗粒功能失调有待进一步探寻。

抑制胆固醇的酯化作用

巨噬细胞摄入酯化的胆固醇形成泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块形成和增殖的关键步骤。除了抑制全身的LDL胆固醇水平，抑制胆固醇酯化被认为是具有前景的治疗策略[48]。动物模型证实，酰基辅酶

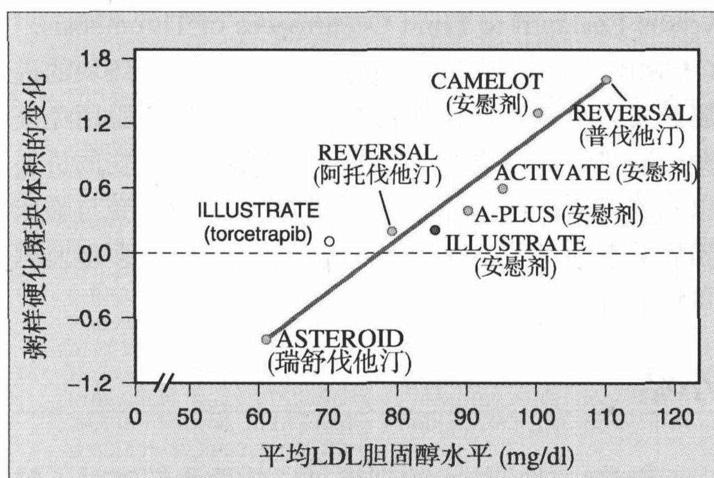


图34-6 采用血管内超声进行的斑块消退－进展试验中，显示动脉粥样硬化斑块容积百分比的改变与LDL胆固醇的关系。ACTIVATE，胆固醇酰基转移酶对血管内斑块治疗评价；A-PLUS，阿伐麦步和病变进展的超声研究；ASTEROID，瑞舒伐他汀对采用血管内超声获得的动脉粥样斑块负荷疗效评价的研究；CAMELOT，比较氨氯地平对比依那普利限制血栓出现；ILLUSTRATE，采用血管内超声调查血脂水平治疗策略，评价胆固醇酯酰转移蛋白抑制剂和HDL升高减少动脉粥样硬化的进展的研究；LDL，低密度脂蛋白；REVERSAL，强化的降脂治疗逆转动脉粥样硬化。(*From Ref. 46.*)

A：胆固醇酰基转移酶（acyl– coenzymA: cholesterol acyltransferase，ACAT）的抑制剂具有抑制病变形成的作用[48]。系列血管内超声研究证实，两种胆固醇酰基转移酶抑制剂在人体内没有对冠脉的粥样硬化斑块产生有益的影响。

在阿伐麦步和病变进展的超声研究（Avasimibe and Progression of Lesions on UltraSound，A-PLUS）中，509名患者接受阿伐麦步或安慰剂治疗18个月[49]。两组之间的TAV改变，没有显著性差异。阿伐麦步治疗组患者的LDL胆固醇水平较高，这与阿伐麦步引起细胞色素P450 3A4和他汀代谢的能力相一致。随后，ACAT血管内斑块治疗评价研究（ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation，ACTIVATE）调查了帕特麦步的疗效，后者为一种ACAT抑制剂，其对代谢和同时使用的他汀没有影响[50]。共有408名患者接受了帕特麦步或安慰剂治疗24个月。血脂水平和一级终点，粥样斑块容积百分比的改变，两组之间没有差异。而以动脉硬化斑块容积改变为观察指标，无论是整段血管还是包含最重病变的10mm节段，两组之间均存在显著性差异，且安慰剂更好。这提示ACAT抑制剂帕特麦步可能对粥样硬化斑块的进展产生有害影响。基于上述发现，似乎非选择性的ACAT抑制剂不是预防动脉粥样硬化心血管疾病的有效治疗策略。

局限性和未来发展方向

尽管冠脉的血管内超声影像有效地反映了动脉粥样硬化的自然病程，仍需要指出一些重要问题。血管内超声依赖于有创的导管技术，目前只限用于需要进行冠脉造影的患者。因此，动脉粥样硬化的进展和消退的研究结果仅适用于明确存在冠心病的患者。粥样硬化斑块的精确测量有赖于影像的质量。影像的质量会受到一些伪像，包括钙化、动脉的侧支以及因为驱动轴旋转不均匀而产生图像变形等。随着导管影像技术的改进以及操作者参加临床试验经验的增多，提供高分辨率图像的能力更为增强。临床研究多数仅评估单个冠脉，而药物疗效否能够均一地应用于其他冠脉血管树尚不明确。

传统血管内超声可分辨斑块组成的不同，然而，临床研究要求对纤维性、低回声、钙化等不同区域，进行斑块组成的系列精准分析。来自灰阶超声的观察提示，药物治疗对于斑块的成分可产生有益的影响。在涉及他汀治疗[26]或者注射rHDL[40]的研究中，病变最明显处10mm范围内的斑块消退最明显，这个区域包含较多的脂质。因此，斑块的消退可能来自于脂质从血管壁中的移出。大剂量阿托伐他汀的益处更多来自于减少了动脉粥样硬化斑块中的炎症反应。在REVERSAL研究的事后分析中，大剂量阿托伐他汀的主要受益者为肥胖的患者。与非肥胖患者相比，接受阿托伐他汀治疗的肥胖患者的LDL胆固醇水平降低程度不及其CRP水平的降低程度，说明斑块消退更多地源于斑块中的炎症成分的降低[51]。另外，近来的观察提示，钙化病变较少表现为斑块的消退或进展，这也再次验证了斑块的成分对斑块容积的系列变化起到重要的作用。

射频反向散射技术可用于斑块组成的分析，其结果与冠状动脉体外组织学标本有较好的一致性（图34-7）[53]。来自日本的冠心病患者的小规模研究初步结果显示，6个月的他汀治疗增加了斑块内的纤维性成分，减少了粥样斑块的脂质成分[54]。未来大规模的冠心病血管内超声研究，要结合斑块组成的变化以更进一步地了解药物治疗对血管壁的影响。

血管内超声检查仅限于需行冠脉造影的确诊冠心病患者，因而，斑块消退和进展试验的结果只适用于明确冠心病患者的二级预防。一些影像技术的进展



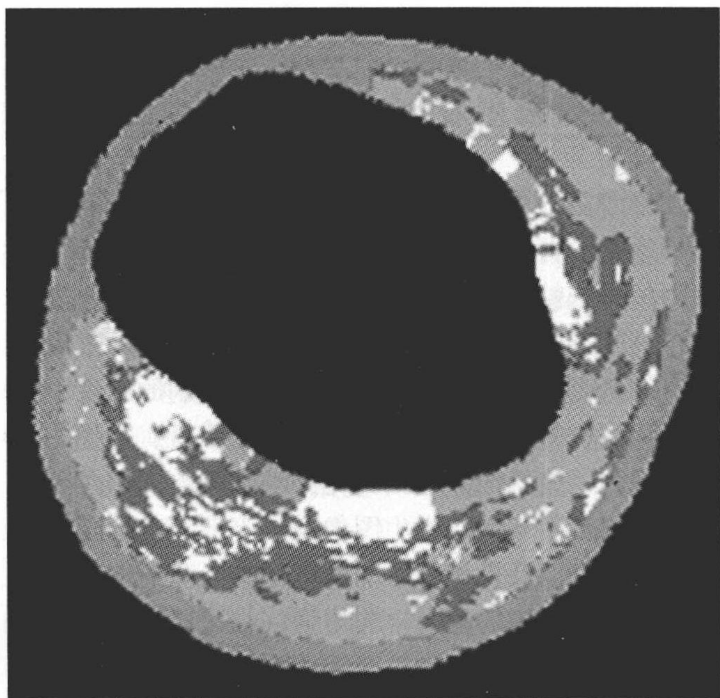


图34-7 采用反向散射的超声射频信号获得的血管内超声虚拟组织图像。

将可以通过无创的方法检测到血管壁的情况。磁共振成像技术的初步研究结果证实，调脂治疗对主动脉和颈动脉血管壁内的动脉粥样斑块具有积极的影响[55]。这些影像技术需要进一步提高分辨率才能用于准确地评价药物治疗对冠心病的影响。

对于所有用于评价动脉粥样硬化影像方法而言，最大的挑战就是药物治疗对斑块进展的影响是否能降低临床事件的发生。早期的研究显示，左主干病变最严重部位的斑块进展是未来临床事件的预测因子[56]。许多来自血管内超声的观察结果完善了临床研究的所见。LDL胆固醇达标与动脉粥样斑块的进展[26]和临床事件[57]具有直接关系。REVERSAL研究[26]和PROVE IT研究[28均]证实了大剂量阿托伐他汀对于斑块进展和临床事件均有益处。同样，针对急性冠脉综合征患者，阿托伐他汀相比安慰剂对于斑块进展（ESTABLISH研究）和临床事件［积极降低胆固醇减少心肌缺血（Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering，MIRACL）研究］均有有益的影响。适度升高HDL胆固醇水平是预测他汀类治疗对于斑块进展影响的独立因素，并支持阿托伐他汀小幅升高HDL胆固醇水平可减少临床事件的报道[59]。

涉及系列血管内超声检查的非调脂药物临床研究得到了一些额外的结果。在对比氨氯地平和依那普利限制血栓发生（Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis，CAMELOT）的研究中，服用氨氯地平对于斑块的进展和复合临床终点事件具有显著的影响[60]。服用免疫调节剂依维莫司减少心脏移植受体的血管病变的进展以及临床事件的发生率[61]。随着斑块容积改变与临床预后关系的进一步阐明，将使临床研究中更多地监测斑块的进展。

小结

血管内超声技术的进展可以帮助我们实时了解体内冠状动脉斑块的变化。不同时间点的血管内超声检查对于确定影响动脉粥样硬化自然病程的临床因素具有重要意义。近来，临床试验已经采用系列的血管内超声研究来评价药物治疗的疗效。这些研究的主要发现是，强化降LDL胆固醇水平，或者促进HDL生理学活性可以对粥样硬化斑块的进展产生重要影响。另外，强化的药物治疗对于血脂危险因素的改善，将可能逆转动脉血管壁粥样硬化斑块的进展。这些治疗对于动脉粥样硬化斑块和临床预后的直接关系仍然需要进一步研究加以确定。

（刘　健　译）

参考文献

1. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, et al: Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1479–1485.
2. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371–1375.
3. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al: High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705–2710.
4. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, et al: Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:297–306.
5. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, et al: Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;101:598–603.
6. Schoenhagen P, Vince DG, Ziada KM, et al: Relation of matrix-metalloproteinase 3 found in coronary lesion samples retrieved by directional coronary atherectomy to intravascular ultrasound observations on coronary remodeling. *Am J Cardiol* 2002;89:1354–1359.
7. Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, et al: Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1895–1900.
8. Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, et al: Intravascular ultrasound insights into mechanisms of stenosis formation and restenosis. *Cardiol Clin* 1997;15:17–29.
9. Kapadia SR, Nissen SE, Tuzcu EM: Impact of intravascular ultrasound in understanding transplant coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:140–150.



10. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al: American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478–1492.
11. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
12. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
13. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
14. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFcaps/Texcaps. AirForce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
15. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
17. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Crowe T, et al: Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1967–1975.
18. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, et al: Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation* 2003;108:2757–2762.
19. Hartmann M, von Birgelen C, Mintz GS, et al: Relation between plaque progression and low-density lipoprotein cholesterol during aging as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound of the left main coronary artery. *Am J Cardiol* 2006;98:1419–1423.
20. Koga N, Iwata Y: Pathological and angiographic regression of coronary atherosclerosis by LDL-apheresis in a patient with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1991;90:9–21.
21. Kitabatake A, Sato H, Hori M, et al: Coronary atherosclerosis reduced in patients with familial hypercholesterolemia after intensive cholesterol lowering with low-density lipoprotein-apheresis: 1-year follow-up study. The Osaka LDL-Apheresis Multicenter Trial Group. *Clin Ther* 1994;16:416–428.
22. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, et al: Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995;345:811–816.
23. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, et al: LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826–1835.
24. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al: Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low-density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: The Low-density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 220–227.
25. Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, et al: Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104: 387–392.
26. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–1080.
27. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.
28. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
29. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28.
30. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–1565.
31. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al: Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110: 1061–1068.
32. Jensen LO, Thayssen P, Pedersen KE, et al: Regression of coronary atherosclerosis by simvastatin: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110:265–270.
33. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707–714.
34. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V: Regression of atherosclerotic lesions by high-density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990;85:1234–1241.
35. Nicholls SJ, Cutri B, Worthley SG, et al: Impact of short-term administration of high-density lipoproteins and atorvastatin on atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2416–2421.
36. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al: Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764–772.
37. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, et al: Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-I(Milano) mutant: the Limone sul Garda study. *Circulation* 2001;103:1949–1954.
38. Shah PK, Nilsson J, Kaul S, et al: Effects of recombinant apolipoprotein A-I(Milano) on aortic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1998;97:780–785.
39. Shah PK, Yano J, Reyes O, et al: High-dose recombinant apolipoprotein A-IMilano mobilizes tissue cholesterol and rapidly reduces plaque lipid and macrophage content in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001;103:3047–3050.
40. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al: Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292–2300.
41. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al: Relationship between atheroma regression and change in lumen size after infusion of apolipoprotein A-I Milano. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:992–997.
42. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al: Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1675–1682.
43. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499–508.
44. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, et al: A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature* 2000;406:203–207.
45. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al: Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350:1505–1515.
46. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al: Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304–1316.
47. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al: Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:1620–1630.
48. Rudel LL, Lee RG, Parini P: ACAT2 is a target for treatment of coronary heart disease associated with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1112–1118.
49. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al: Effects of the acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation* 2004;110:3372–3377.
50. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al: Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:1253–1263.
51. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al: Effects of obesity on lipid-lowering, anti-inflammatory, and antiatherosclerotic benefits of atorvastatin or pravastatin in patients with coronary artery disease (from the REVERSAL Study). *Am J Cardiol* 2006;97: 1553–1557.



52. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K, et al: Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:263–270.
53. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al: Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200–2206.
54. Kawasaki M, Sano K, Okubo M, et al: Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three-dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1946–1953.
55. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al: Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:2884–2887.
56. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, et al: Relationship between cardiovascular risk as predicted by established risk scores versus plaque progression as measured by serial intravascular ultrasound in left main coronary arteries. *Circulation* 2004;110:1579–1585.
57. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
58. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–1718.
59. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al: Effect of atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:627–637.
60. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217–2225.
61. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847–858.

第 35 章

无创成像技术与动脉粥样硬化：超声的应用

Vijay Nambi 和 Christie M. Ballantyne

尽管各种动脉粥样硬化的研究经常应用监测手段，但这些监测手段还未常规应用于临床实践。随着蛋白组学、基因组学的发展和成像技术的进步，影像学很可能成为动脉粥样硬化的风险预测、病程监测及用药个体化的常用检查手段。对于任何特定个体来说，众多影像学技术中超声是最安全、舒适的检查方法。

超声成像监测动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种血管疾病，血管壁成像是一种理想的监测其进展的方法。颈动脉因为下述优点常用于动脉粥样硬化进展的监测：首先，颈动脉位置表浅且运动幅度较小[1]，因而颈动脉（特别是颈总动脉）检查方便、图像质量好、图像分辨率高；其次，主动脉一级分支中颈动脉内径相对较大，便于观察和测量；另外，颈动脉分叉容易分辨，是天然的血管标志，有助于提高测量重复性；最后，动脉粥样硬化时颈动脉常被累及，其内常有脂质沉积。

颈动脉内-中膜厚度（carotid intima-media thickness，CIMT）是监测动脉粥样硬化常用的超声技术。如本书其他章节所述（详见第16章），CIMT已用于多个冠状动脉和脑血管疾病研究中。并且多个试验证实，CIMT与心肌梗死及脑卒中存在相关性[2-7]。

Espeland等[8]对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A 还原酶抑制剂（他汀类药物）的临床研究进行回顾性分析，以研究CIMT与心血管事件相关性，评估CIMT能否满足心血管事件预测因子的条件。结果表明，CIMT变化与他汀药物治疗效果呈部分相关性，并且CIMT符合Boissel和coauthors[9] 以及Prentice等[10]建立的临床研究替代终点要求，可作为他汀类药物治疗动脉粥样硬化研究的替代终点。美国食品和药物管理局（Food and Drug Administration，FDA）已经批准CIMT作为动脉粥样硬化进展的监测手段应用于临床研究[11]。

CIMT评估动脉粥样硬化的局限性

CIMT已成功应用于多个降脂治疗的临床研究，但应用中需考虑其局限性（图35-1）。CIMT每年增长小于0.01mm，任何小小测量误差都会引起研究结果的显著变化。与任何超声检查相同，CIMT也具有很强的操作者依赖性。因此，检查时应多次测量，同时应用Meijer’s arc技术（确保重复测量部位一致性）和影像叠加技术，以减小技术误差，提高检查可重复性。另外，最近开发的CIMT自动测量技术也能减少测量误差。

顾名思义，CIMT是指血管壁内膜和中膜的厚度，而脂质沉积部位在血管内皮下即血管内膜。正常动脉内膜厚度仅占内中膜厚度的2.5%。即

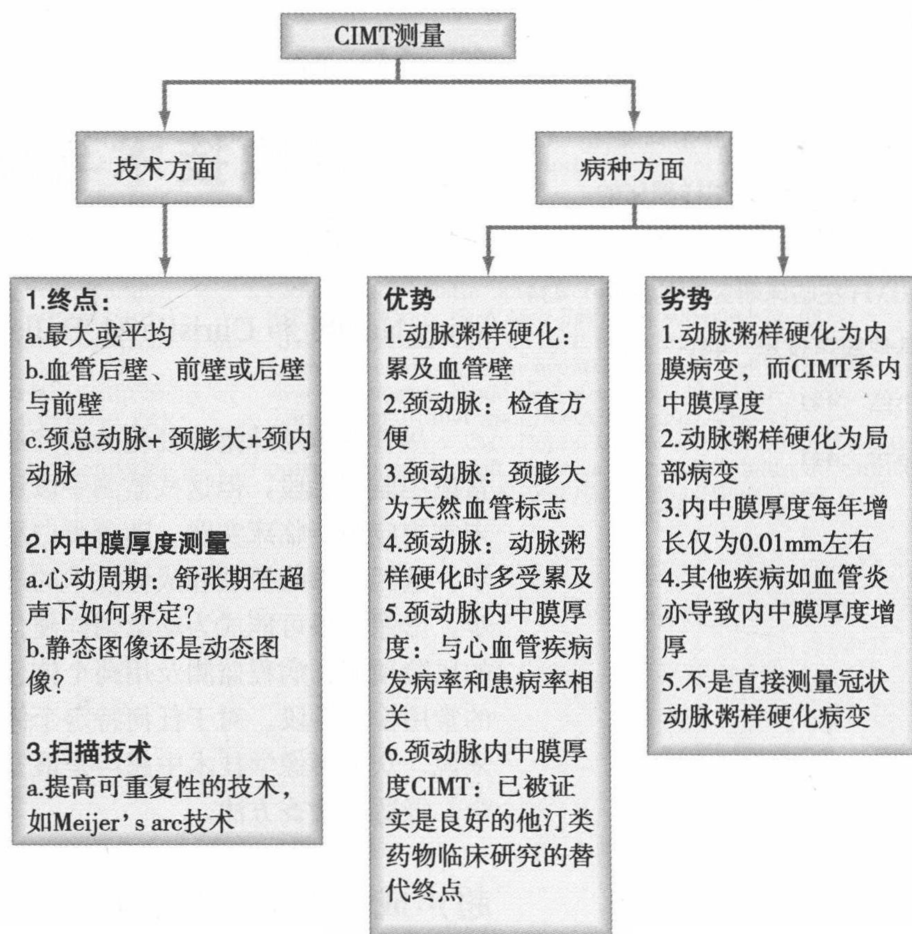


图35-1 临床研究时选用颈动脉内中膜厚度（CIMT）需考虑的因素。

使病变血管壁内膜增厚，其厚度也仅占内中膜厚度的20%[12]。其中高血压等引起动脉中膜增厚的疾病对内中膜厚度影响更大。因此，某些情况下内中膜厚度并不能真实反映血管脂质负荷。另外，动脉粥样硬化是血管局灶性病变，测量血管多处内中膜厚度取均值不能敏感地反映血管脂质沉积情况。

CIMT测量标准化问题至今仍未解决。临床研究常选用颈总动脉、颈膨大以及颈内动脉作为颈动脉内中膜厚度测量部位，采用一处内中膜厚度变化或多处内中膜厚度均值变化作为研究单独或联合终点。当比较研究结果时应该考虑不同测量部位的影响。颈动脉前壁及后壁都可用于测量内中膜厚度，由于技术原因，后壁内中膜厚度测量更加精确（图35-2）[13,14]。此外，收缩期血管管腔扩张会挤压血管壁使内中膜厚度减小[15,16]，因此应在心动周期同一个时相进行测量。目前临床研究多采用心电触发技术，选用舒张期内中膜厚度或舒张期与收缩期内中膜厚度均值。最后，超声条件设置也会引起内中膜厚度测量结果的变化，如超声增益、声窗角度等[17]。Bots和同事认为测量不同部位颈动脉的最大内中膜厚度，并取其均值，即最大CIMT均值是优选的临床试验终点[18]。而Wikstrand则认为将单一部位长度为10mm的血管分为10段，测量每段CIMT取均值，即平均CIMT的准确度高于最大CIMT均值[13]。Wikstrand建议应用颈总动脉和颈膨大后壁长度为10mm血管的平均内中膜厚度作为临床研究终点。尽管存在上述局限性，CIMT仍不失为一种监测动脉粥样硬化的理想指标。

CIMT在临床研究中的应用

自20世纪80年代以来，已有多项干预动脉粥样硬化危险因素的研究将CIMT作为一级终点。其中，降胆固醇防治动脉粥样硬化研究（trials of lipid-lowering therapies，the Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study，CLAS）是第一个将CIMT用于监测动脉粥样硬化的降脂研究[19]。CLAS是一项随机对照研究，入选人群为既往行冠状动脉搭桥术的不吸烟男性，进行饮食控制同时，联合应用考来替泊和烟酸治疗与安慰剂进行对照。该研究除冠状动脉与股动脉造影外，还对78位患者在入选即刻和入选第2年、第4年试验性的进行二维颈动脉超声检查。结果显示，治疗组（考来替泊加烟酸）的右颈总动脉后壁

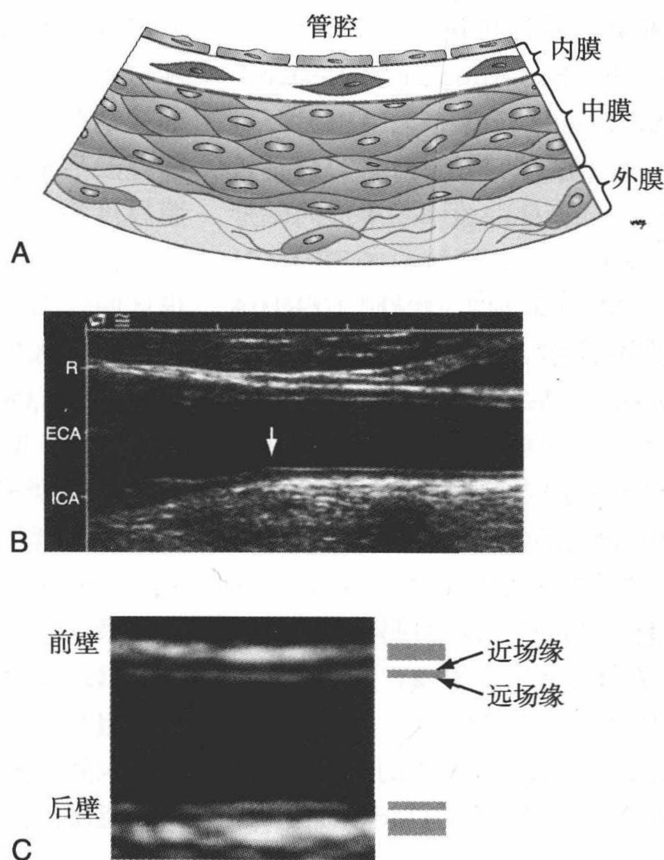


图35-2 颈动脉的超声测量。A，血管壁解剖示意图；B，颈动脉超声图像：箭头代表颈总动脉与颈膨大交界处；C，颈总动脉前壁内膜-中膜的近场缘和远场缘；D，解剖示意图与超声示意图对照：1．前壁血管外膜远场缘；2．前壁血管内膜管腔界面近场缘；3．前壁血管内腹管腔界面远场缘；4．后壁血管管腔内膜界面近场缘；5．后壁血管外中膜近场缘。(*Reprinted from Wikstrand,*[13] *by permission.*) ECA，颈外静脉；ICA，颈内静脉。

平均内中膜厚度减小（应用自动边界描画技术测定颈总动脉后壁120点的内中膜厚度，计算均数）；随访4年后，治疗组平均内中膜厚度从基础的0.65mm减小至0.60mm；对照组平均内中膜厚度从0.61mm增大到0.66mm。结果显示，治疗组与对照组2年和4年的平均内中膜厚度差异均有统计学意义（$P<0.0001$）。此后，多项研究（包括他汀类药物研究）将不同部位的颈动脉内中膜厚度用于降脂治疗效果评估。

他汀类药物单剂治疗试验

他汀类药物与安慰剂对照研究包括：无症状性颈动脉斑块研究（Asymptomatic Carotid Artery Progression Study，ACAPS）[20]、普伐他汀，血脂与颈动脉粥样硬化-Ⅱ 研究（Pravastatin，Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries-Ⅱ，PLAC II）[21]、库奥皮奥动脉粥样硬化预防研究（Kuopio Atherosclerosis Prevention Study，KAPS）[22]、动脉粥样硬化消退监测研究（Monitored Atherosclerosis Regression Study，MARS）[23]、意大利颈动脉粥样硬化超声研究（Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study，CAIUS）[24]、他汀延缓斑块生长评估研究（Regression Growth Evaluation Statin Study，REGRESS）[25]、普伐他汀缺血性疾病长期干预研究（Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic



Disease，LIPID）[26]和无症状性斑块中应用β受体阻断剂和降胆固醇研究（the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study，BCAPS）[27]。

多数研究结果显示，他汀药物治疗组CIMT都较安慰剂对照组明显减小（表35-1），但西立伐他汀治疗糖尿病研究（the Cerivastatin in Diabetes，CERDIA）的治疗组和安慰剂组CIMT无差别[28]。此外，CERDIA试验入选250例2型糖尿病患者，随机分为治疗组（初始应用西立伐他汀0.4mg，后因西立伐他汀退出市场，改用辛伐他汀20mg）和对照组（安慰剂），研究初级终点为颈总动脉平均内中膜厚度。随访2年发现，治疗组和对照组颈总动脉平均内中膜厚度差别无统计学意义。不过，治疗组低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）降低25%，对照组LDL升高8%。另外，治疗组心血管事件发生率较对照组显著降低（治疗组2例，对照组12例，*P*=0.006）。

最近，有一项评价罗伐他汀疗效的研究（the Measuring Effects on Intima-Media Thickness：An Evaluation of Rosuvastatin study，METEOR）[29]入选冠心病“低危人群”（美国国家胆固醇教育计划成人治疗专家组Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ指南不推荐进行降脂治疗[30]，年龄是其唯一的冠心病危险因子或10年Framingham危险评分<10%，同时合并血浆LDL增高，并且最大CIMT为1.2～3.5mm的患者）。然后按5：2的比例随机分为治疗组（每日罗伐他汀40mg）和对照组（安慰剂）。随访2年，初级终点为患者12处颈动脉（左右颈总动脉前壁及后壁、左右颈膨大前壁及后壁、左右颈内动脉前壁及后壁）最大内中膜厚度均值年变化率。结果显示，罗伐他汀组颈动脉最大CIMT均值年变化率-0.0014mm/yr［95%可信区间（CI），−0.0041～0.0014mm/yr］，安慰剂组颈动脉最大内中膜厚度均值年变化率0.0131mm/yr（95%CI，0.0087～0.0174mm/yr；*P*<0.001）。上述结果表明，对于Framingham风险评分较低的患者，尽管他汀类药物治疗不能使动脉粥样硬化消退，但可有效遏制其进展（−0.0014mm/yr，95%CI，−0.0041～0.0014mm/yr）。并在多个次级终点中，颈总动脉最大内中膜厚度降低最显著（−0.0038mm/yr，95%CI，−0.0064～−0.0013mm/yr；*P*<0.001）。罗伐他汀组平均血浆LDL78mg/dl，安慰剂组152mg/dl。当然，降低患者LDL从而延缓动脉粥样硬化进展是否真正能使低危人群获益仍需将来更多研究来验证。

综上所述，上述研究表明，与安慰剂相比，他汀类药物可延缓动脉粥样硬化进展，CIMT可用于评估其治疗效果。REGTESS、LIPID、MARS结果表明，他汀类药物可使动脉粥样硬化病变减轻，而安慰剂则不能减轻动脉粥样硬化，甚至病变仍在进展。PLAC Ⅱ 和METEOR结果均表明，与安慰剂相比，

表35-1 以CIMT作为研究终点的他汀类药物研究

研究	入选患者	例数	随访时间（年）	药物及剂量（mg/d）	CIMT测量	CIMT变化率（mm/yr）		
						他汀类药物	安慰剂	*P*
ACAPS[20]	LDL胆固醇轻度升高，无临床症状	919	3	罗伐他汀 20～40	最大内中膜厚度均值	−0.009	0.006	0.001
BCAPS[27]	LDL胆固醇轻度升高，无临床症状	793	3	氟伐他汀 40	颈总动脉后壁内中膜厚度	0.011	0.036	0.002
CAIUS[24]	LDL胆固醇轻度升高，无临床症状	305	3	普伐他汀 40	最大内中膜厚度均值	−0.0043	0.0089	<0.0007
KAPS[22]	LDL胆固醇升高，无临床症状	447	3	普伐他汀40	颈总动脉和颈膨大内中膜厚度	0.017	0.031	0.005
LIPID[26]	冠心病，LDL胆固醇轻度升高	522	4	普伐他汀40	颈总动脉后壁内中膜厚度	−0.014	0.048	<0.0001
MARS[23]	冠心病，LDL胆固醇轻度升高	188	2	罗伐他汀20～40	颈总动脉后壁内中膜厚度	−0.038	0.019	<0.001
PLAC II[21]	冠心病，LDL胆固醇升高	151	3	普伐他汀10～40	颈总动脉平均内中膜厚度	0.0295	0.0456	0.03
REGRESS[25]	冠心病，LDL胆固醇轻度升高	255	2	普伐他汀40	颈总动脉、颈膨大、颈内动脉及股动脉内中膜厚度	−0.05	0	0.0085

CIMT，颈动脉内中膜厚度；LDL，低密度脂蛋白。

他汀类药物能显著减小最大CIMT均值。相关性分析显示，他汀类药物治疗与CIMT降低具有相关性。另外，Espeland[8]等报道他汀类药物治疗后CIMT变化率为−0.012mm/yr（95%CI，−0.016～0.007mm/yr，图35-3）。

动脉粥样硬化进展试验（Atherosclerosis Progression trial，ASAP）[31]比较了两种不同他汀类药物（阿托伐他汀和辛伐他汀）对于CIMT的影响。该试验将325例家族性高胆固醇血症患者随机分为80mg/d阿托伐他汀强化治疗组和40mg/d辛伐他汀普通治疗组，初级终点为平均CIMT变化率（测量颈总动脉前壁及后壁、颈内动脉前壁及后壁、颈动脉分叉处前壁及后壁）。随访2年结果显示，阿托伐他汀组平均CIMT减小0.031mm（95%CI，−0.007～−0.055mm；P=0.0017），辛伐他汀组平均CIMT增加0.036mm（95%CI，0.0014～0.058mm；P=0.0005），两组的差异具有显著性（P=0.0001）。此外，阿托伐他汀组LDL下降51%（150mg/dl vs. 309 mg/dl），较辛伐他汀组下降明显（41%，186mg/dl vs. 322 mg/dl，P=0.0001）。随后ASAP试验又进行了扩展研究[32]，完成ASAP试验方案的280例患者中有255例入选扩展研究，每日口服阿托伐他汀80mg并随访2年。2年后结果显示，ASAP试验中已服用阿托伐他汀的患者CIMT无减小（扩展研究开始前CIMT0.89mm；扩展研究2年后CIMT 0.90mm；P=0.57）；而在ASAP试验的罗伐他汀扩展试验中服用阿托伐他汀的患者CIMT明显减小（扩展研究开始前CIMT0.95mm；扩展研究2年后CIMT0.92mm；P=0.01，图35-4）。研究结果表明，他汀类大剂量强化治疗可减轻动脉粥样硬化，但继续强化治疗不能进一步减轻粥样硬化。

此外，降低胆固醇对动脉生物学影响调查研究（the Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol study，ARBITER）[33]观察了降脂治疗对CIMT的影响。该研究入选161例冠心病患者随机分为两组，一组给予阿托伐他汀80mg/d，另一组给予普伐他汀40mg/d。经过12个月的随访，阿托伐他汀组患者颈总动脉后壁平均内中膜厚度较前减小（−0.034±0.021mm），普伐他汀组CIMT较前无变化（0.025±0.017mm）。除此以外，阿托伐他汀组平均LDL为76mg/dl（较前下降49%），普伐他汀组平均LDL为110mg/dl（较前下降27%）。进一步相关分析表明，CIMT减少与LDL降低明显相关[34]。LDL位于低位四分位数的患者（<70 mg/dl）平均CIMT减小 0.06 ± 0.17 mm，而LDL位于高位四分位数的患者（平均114 mg/dl）平均CIMT增加0.06±0.09 mm。其中，有61%的患者LDL位于低位四分位数，可见颈动脉粥样斑块消退，仅有29%的患者LDL位于高位位四分位数，发现斑块消退。ARBITER研究结论是，LDL水平较低的冠心病患者可发生粥样斑块消退，与以临床事件为试验终点的其他研究结论相一致[35-39]，并直接导致NCEP ATP Ⅲ指南推荐将冠心病合并高风险或等危症患者的LDL控制在70mg/dl以下[40]。综上所述，降脂治疗可延缓动脉粥样硬化进程，高强度降脂治疗可能效果更好。

药物联合降脂治疗试验

另一些试验也应用CIMT作为研究手段，比较单独应用他汀类药物和他汀类药物联合其他降脂药物的疗效。例如，降低胆固醇对动脉生物学影响调查2（Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol，ARBITER 2）[41]，入选167例高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，

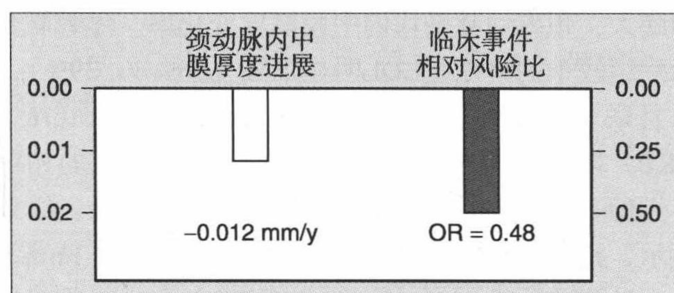


图35-3 CIMT进展预测心血管事件风险：ACAPS、KAPS、PLAC II、CAIUS、REGRESS、BCAPS、FAST研究的Meta分析。OR，相对风险比。

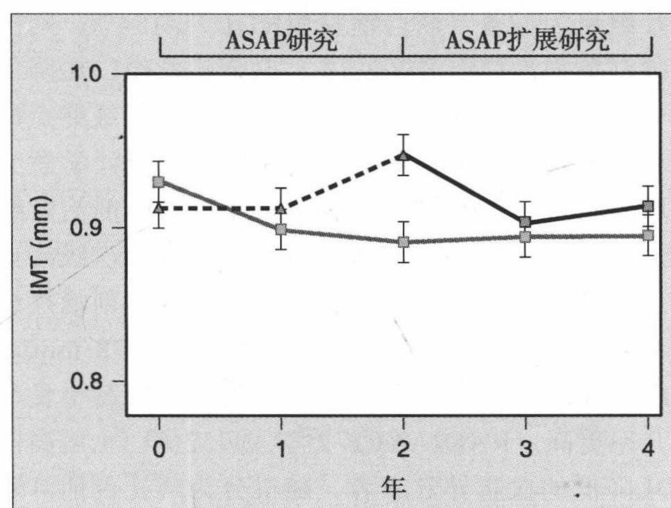


图35-4 ASAP及扩展研究中颈动脉内中膜厚度（CIMT）（平均值±标准误）的变化。虚线代表辛伐他汀，实线代表阿托伐他汀。



HDL）低于45mg/dl并且已经接受他汀类药物治疗的冠心病患者，随机分为烟酸1000mg/d组和安慰剂对照组。经过12个月随访，烟酸组HDL水平升高21%，但颈总动脉平均内中膜厚度治疗前后无变化（0.014±0.104 mm，P=0.23）。对照组颈总动脉平均内中膜厚度显著增大（0.044±0.100 mm；P=0.001）。结果显示，治疗组和对照组颈总动脉平均内中膜厚度变化率无明显差别（P=0.08）。另外，已完成ARBITER 2研究患者中130例进入ARBITER 3研究[42]，对于ARBITER 2研究中已服用烟酸的患者继续予烟酸治疗，ARBITER 2中服用安慰剂患者（n=47）给予烟酸治疗。再经过1年随访，服用安慰剂患者改用烟酸后内中膜厚度显著减小（−0.095±0.019mm；P=0.001），且已服用烟酸患者继续服用烟酸，颈总动脉平均内中膜厚度进一步减小（−0.041±0.021mm；P<0.001）。目前，ARBITER 6正在对比烟酸联合应用他汀类及依折麦布联合应用他汀类的治疗效果[43]。

胆固醇脂转运蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）拮抗剂是另一种提高HDL药物，托彻普是一种新型CETP拮抗剂。超声监测新型CETP拮抗剂治疗动脉粥样硬化效果研究（the Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with a New CETP Inhibitor study，RADIANCE），应用CIMT评价托彻普联合他汀类药物治疗效果。RADIANCE 1[44]入选850例杂合子家族性高脂血症患者，随机分为阿托伐他汀治疗组（应用阿托伐他汀20～80mg/d，控制LDL至目标水平，阿托伐他汀平均用量56.5mg）和阿托伐他汀联合60mg 托彻普治疗组，随访2年。尽管联合药物治疗组HDL升高及LDL降低都较单剂治疗组更为显著（联合治疗组HDL升高54%，阿托伐他汀单剂治疗组升高2.5%；联合治疗组LDL降低14% ，单剂治疗组升高6%），但两组的初级终点即12部位最大CIMT均值年变化率差别无统计学意义（联合治疗组0.0047±0.0028mm/yr，单剂治疗组0.0053±0.0028mm/yr；P=0.87）。研究的次级终点即颈总动脉平均内中膜厚度年变化率在单剂治疗组减小0.0014 mm/yr，联合治疗组增长0.0038 mm/yr（P=0.005）。另外，联合治疗组的血压控制不良事件几率更高。RADIANCE 2[45]入选752例LDL增高而HDL降低的血脂异常患者，随机分为阿托伐他汀联合60mg 托彻普治疗组或阿托伐他汀联合安慰剂治疗组，阿托伐他汀剂量范围20～80mg，根据NCEP ATP Ⅲ的要求，评估患者冠心病的危险因素并据此调整药物剂量，使LDL达到指南推荐的靶目标。结果显示，阿托伐他汀联合托彻普治疗组较单剂阿托伐他汀组平均HDL升高63%，LDL降低18%；作为研究初级终点的12部位最大CIMT均值年变化率两组差异无统计学意义。阿托伐他汀联合托彻普组CIMT 增厚率0.025±0.005mm/yr，单剂阿托伐他汀治疗组CIMT增厚率0.030±0.005 mm/yr（两组均值差值−0.005mm/yr，95%CI，0.018～0.008mm/yr；P=0.46）。此外，联合治疗组患者收缩压升高者较单剂治疗组更多。RADIANCE 1和RADIANCE 2试验表明，托彻普治疗不能有效减小CIMT。该结果与CETP拮抗剂联合升高HDL药物干预血脂与冠脉超声评估动脉粥样硬化消退研究（Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation，ILLUSTRATE）[46]和超声观察降脂治疗效果与动脉粥样硬化事件研究（the Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events，ILLUMINATE）[47]的结论一致。其中，ILLUSTRATE应用冠脉内超声比较联合应用阿托伐他汀和托彻普或单独应用阿托伐他汀对冠心病患者冠状动脉粥样硬化病变的影响，结果提示两组无统计学差异。ILLUMINATE研究还发现，联合应用阿托伐他汀和托彻普增加冠心病患者的血管事件风险（风险率1.25，95%CI，1.09～1.44；P=0.001），并升高的死亡率（风险率1.58，95% CI，1.14～2.19；P=0.006）。该结果直接导致托彻普的临床研究终止并退出市场。

升高HDL与动脉粥样硬化消退研究（Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression study，ENHANCE）[48]入选720例家族性高脂血症患者，随机分为辛伐他汀80mg/d或辛伐他汀80mg/d联合依折麦布治疗组，随访2年，观察左右颈总动脉、颈膨大、颈内动脉平均内中膜厚度变化率。尽管联合治疗组较单剂治疗组LDL明显下降（56% vs. 39%），并且联合治疗组C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）降低较单剂治疗组更为明显，但研究的初级终点即平均CIMT变化率两组间无显著性差异。结果显示，治疗前单剂治疗组平均CIMT0.70±0.13mm，联合治疗组0.69±0.13mm。当研究完成时，单剂治疗组平均CIMT增加 0.0058±0.0037 mm，联合治疗组平均CIMT增加0.0111±0.0038mm， 两组差别无



统计学意义（P=0.29）。该研究显示，进一步LDL及CPR降低对CIMT无影响。该结论引发了一场争论：联合药物治疗进一步降低LDL和CRP为何不能使CIMT进一步减小，以及他汀药物基础上加用依折麦布提高HDL是否有意义和CIMT作为研究终点是否足够敏感。在药物维多灵全球研究（Improved Reduction of Outcomes：Vytorin Efficacy International Trial，IMPROVE IT）[49]结果揭晓前，该争论仍无定论。目前，可考虑如下几种可能性：第一，应考虑入选人群。ASAP入选的家族性高脂血症患者的基础CIMT低于以往其他研究（表35-2），ENHANCE研究中约80%对照组患者已服用辛伐他汀80mg/d，因此对照组动脉粥样硬化几无进展。有趣的是，曾有一项研究入选杂合子家族性高脂血症患者服用辛伐他汀80mg/d，但该研究患者CIMT较正常人明显增加，当加用依折麦布治疗2年后，颈动脉后壁和股动脉后壁平均内中膜厚度从基础状态1.07mm（95% CI，1.05～1.09 mm）降低至0.99mm（95% CI，0.97～1.01 mm），平均内中膜厚度降低0.081mm（95% CI，−0.109～0.053 mm）[50]。其他降脂治疗使患者内中膜厚度减少到几乎与正常人接近时，加用依折麦布后延缓动脉粥样硬化的效果很难从内中膜厚度反映出来。第二，应该考虑技术层面的问题。ENHANCE研究应用单帧图像而不是动态图像测量内中膜厚度，其准确性有赖于检查者经验和图像质量。并且该研究未使用同步心电监测（同步心电监测R波起始定义为收缩期），而是应用M型超声定义舒张期，不能精确区分舒张期，可靠性受到质疑。第三，他汀类药物强化治疗降低LDL同时，加用依折麦布进一步降低LDL可能无临床意义。总之，入选人群、研究中CIMT测量技术方案以及对照组治疗强化程度都可能影响研究结果，以内中膜厚度作为初级终点的研究中上述因素都应该考虑。

其他药物的临床研究

除他汀类之外，CIMT还用于其他调脂药物的临

表35-2 高脂血症患者应用阿托伐他汀、辛伐他汀及依折麦布联合辛伐他汀与动脉粥样硬化关系的研究

	ASAP[31]		ENHANCE[48]	
	阿托伐他汀	辛伐他汀	辛伐他汀	辛伐他汀+依折麦布
基础TC（mg/dl，x±SD）	386 ± 72	397 ± 81	400 ± 68	400 ± 68
基础LDL（mg/dl，x±SD）	309 ± 71	322 ± 78	318 ± 66	319 ± 65
基础HDL（mg/dl，x±SD）	46 ± 12	45 ± 11	47 ± 13	47 ± 11
LDL变化（%）	−50.5	−41.2	−39.1	−55.6
HDL变化（%）	13.2	13.4	7.8	10.2
他汀应用率%	71	71	82	81
基础CIMT（mm，x±SD）				
复合部位*	0.93 ± 0.20	0.92 ± 0.18	0.70 ± 0.13	0.69 ± 0.13
颈总动脉	0.86 ± 0.16	0.87 ± 0.18	0.68 ± 0.16	0.67 ± 0.16
颈内动脉	0.84 ± 0.37	0.82 ± 0.29	0.61 ± 0.17	0.62 ± 0.17
颈膨大	1.09 ± 0.32	1.07 ± 0.26	0.80 ± 0.20	0.79 ± 0.22
基础及用药24个月后CIMT的变化（mm）				
	平均变化（95% CI）		**最低四分位数（x±sE）**	
复合部位*	−0.031 （−0.055～−0.007）	0.036 （0.014 to 0.058）	0.0058 ± 0.0037	0.0111 ± 0.0038
颈总动脉	−0.041 （−0.062～−0.020）	−0.018 （-0.034 to 0.002）	0.0024 ± 0.0043	0.0019 ± 0.0044
颈内动脉	−0.032 （−0.082～−0.018）	0.088 （0.002～0.174）	−0.0007±0.0064	0.0099 ± 0.0065
颈膨大	−0.022 （−0.062～0.018）	0.062 （0.026～0.098）	0.0062 ± 0.0069	0.0144 ± 0.0070

*ASAP，颈总动脉远端、颈膨大及颈内动脉近端前壁和后壁的内中膜厚度；ENHANCE，左右颈总动脉、颈膨大及颈内动脉的内中膜厚度。CI，可信区间；CIMT，颈动脉内中膜厚度；TC，总胆固醇；LDL，低密度脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白；x±SD，平均值±标准差；x±SE，平均值±标准误

床研究。其中，SENDCAP 圣玛丽伊令诺夫域公园糖尿病心血管疾病预防研究（the St. Mary's，Ealing，Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention study）[51]入选164例不合并已知冠心病的糖尿病患者，比较苯扎贝特与安慰剂治疗效果。其研究初级终点为最大CIMT均值变化率。随访3年后结果显示，两组最大CIMT均值变化率无差别。不过，苯扎贝特组总胆固醇水平（−7% vs. −0.3%）、HDL（6% vs. −2%）、甘油三酯（−32% vs.4%）均明显优于对照组。此外，苯扎贝特组心血管事件发生率低于对照组。不过，与CERDIA研究相似，苯扎贝特组LDL与对照组差异无统计学意义（−9.6% vs. 0.6%；P=0.06）。

CIMT还可用于针对动脉粥样硬化危险因素治疗效果的评价，包括糖尿病[52-62]、高血压[27,63-71]以及抗血小板治疗研究[72]。

最近 Howard和同事[73]进行一项非双盲开放性研究，入选499例年龄大于40岁且未发生过心血管事件的美籍印第安糖尿病患者，随机分为冠脉强化治疗组及常规治疗组。其中，强化治疗组LDL靶目标≤70mg/dl（他汀类药物，如未达标加用依折麦布），目标收缩压≤115mmHg；常规治疗LDL靶目标≤100mg/dl（他汀类药物，如未达标加用依折麦布），目标收缩压≤130mmHg。该研究设计颈总动脉平均CIMT为初级终点。随访3年，结果显示，强化治疗组CIMT变化明显优于常规治疗组（−0.012 vs. 0.038 mm；P<0.001）。该试验结论为强化降LDL胆固醇和血压管理可以延缓美籍印第安糖尿病患者的动脉粥样硬化进程。尽管降低LDL联合降低收缩压能够减小CIMT，但单独应用这两种治疗能否减小CIMT尚不得而知。最重要的是，颈动脉粥样硬化的延缓是否等同于心血管事件发生率和死亡率的降低，目前还不能明确。

CIMT联合临床事件的临床研究

如前所述，尽管一些流行病学研究[2-7]同时观察CIMT与心血管事件，但CIMT变化率与心血管事件间关系的证据却非常有限。而以CIMT作为初级终点的研究很少去观察心血管事件发生率，因为心血管事件研究需要更大的样本和更长的观察时间。例如，有一些关于他汀药物研究报道CIMT改善伴有心血管事件发生率的降低［ACAPS[20]、PLAC II[21]、REGRESS[25]、BCAPS[27]、CERDIA[28]、KAPS[22]、CAIUS[24]、日本福冈动脉粥样硬化研究（Fukuoka Atherosclerosis Trial，FAST）］[74]。

CLAS[75] 研究进行较长时间的随访（8.8年），观察CIMT与冠状动脉事件的关系。结果显示，CIMT每增加0.03mm/yr，非致命性心肌梗死及冠心病死亡相对风险增加2.2（95% CI，1.4～3.6）、冠心病事件（包括非致命性心肌梗死、冠心病死亡及冠状动脉血运重建术）相对风险增加3.1（95% CI，2.1 ～4.5）。除CIMT变化率，第2年CIMT数值也与冠心病事件有关。另外，考来替泊联合烟酸治疗组的冠心病事件（非致命性心肌梗死、冠心病死亡及冠状动脉血运重建术）相对风险降低0.41（P=0.01），但当将CIMT作为协变量进行统计后，其差异显著性消失 （相对风险降低1.1；P=0.2）。

Espeland等[8]对部分同时观察CIMT及临床事件的他汀类药物试验进行相关分析，结果显示，他汀类治疗组与安慰剂对照组相比，CIMT平均每年减小0.012 mm（95% CI，−0.016～-0.007），并且他汀药物治疗组比安慰剂对照组的心血管事件风险明显减低（相对风险比0.46，95% CI，0.30～0.78，图35-3）。若将内中膜厚度的变化作为协变量进行分析时，心血管事件风险增加0.64，但无统计学意义（P=0.13），说明IMT变化可部分说明他汀药物有降低心血管事件风险的效果。

Amarenco和同事[76]研究他汀药物对脑卒中患者CIMT及临床预后的影响。相关分析显示，脑卒中风险与LDL相关性最好。LDL每降低10%，卒中风险平均降低约15%（95% CI，6.7～23.6），CIMT平均降低0.73%/yr （95% CI，0.27 ～1.19）。另外，LDL降低与CIMT减小也显著相关（r=0.65；P=0.004，图 35-5）。

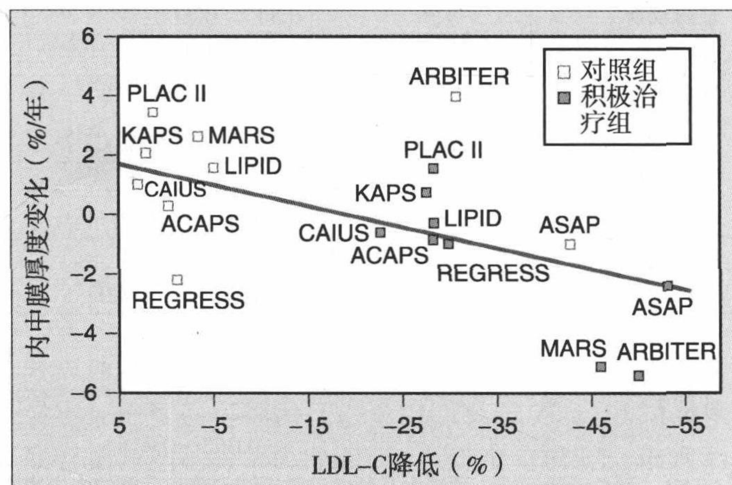


图35-5 低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降低与内中膜厚度变化之间的关系。

其他超声技术

颈动脉斑块的发生与传统心血管危险因素有关，包括年龄、收缩压、吸烟、HDL/总胆固醇、体重或体重指数[77-84]。另外，颈动脉斑块也与冠心病发病率、心肌梗死发生率及冠心病死亡率有关[85-92]。

动脉粥样斑块是动脉粥样硬化的标志，颈动脉斑块与内中膜厚度具有很强相关性[77,93]。目前认为多数情况下，CIMT增厚是颈动脉斑块的前兆。但部分CIMT较小的患者其颈动脉存在斑块，而部分CIMT较厚的患者却未发现颈动脉斑块，不过，动脉炎患者 CIMT增厚与斑块无关。目前关于斑块的超声诊断标准仍未统一。有一些研究将斑块定义为血管内膜局部较周边增厚并向管腔膨出[85-87]，也有研究将斑块定义为内中膜厚度绝对值大于某个数值（如>1.5 mm）[92]。另外，超声对钙化斑块测定欠准确，若斑块形态多不规则，需要多个切面多角度观察。这些都是影响CIMT测量准确性的因素[94]。与CIMT相比，斑块面积年变化幅度更大，并更能代表斑块的进程情况，将来有可能成为临床试验的参数[12,95]。

有一些临床研究已经应用三维重建技术来测定斑块体积[92,96,97]，从而使研究者观察治疗前后斑块体积而不是内膜厚度的变化。最近发展起来的实时三维成像的三维探头内设有一个自动马达，可以完成实时显像，并能够同时显示多个切面，成像也更为清晰。

从20世纪80年代以来，超声已被应用于检测斑块性质。最初将斑块分为均质回声斑块和非均质回声斑块[98,99]。随着研究深入，超声下斑块分为无回声斑块（斑块回声强度与血流回声相近）、等回声斑块（斑块回声强度与胸锁乳突肌相近）及强回声斑块（斑块回声强度与临近颈椎隆突或血管后壁外中膜回声相近）[100,101]。其中，无回声斑块代表斑块内有坏死或出血损害，强回声斑块提示斑块内纤维组织增多，这些已被体内或体外试验所证实[102]。另外，超声背向散射积分也可用于评估斑块成分[103-106]。

此外，计算机辅助对比成像也用于斑块性质研究[107]。计算机辅助对比成像技术是应用斑块内图像像素的灰阶值来评价斑块同质性。该技术依赖于操作者的经验，并且不同仪器参数设定不同，结果也不同，因此可比性较差。通过设定血流及动脉外膜回声为固定参数或应用数字化图像处理可以提高该技术可比性[107]。尽管某些研究中计算机辅助对比成像与临床症状相关性良好，但与病理结果相关性差[108-112]，分析其原因，可能是因为该技术用某一节段血管代替整个血管病变，具有一定主观性[113]。最近一项关于卒中的研究[114]显示，超声灰阶联合血流频谱成像与组织病理相关性良好，但该研究样本量小（n=28），有待于进一步研究证实。

超声技术对动脉粥样硬化研究还包括声学造影技术。声学对比剂是微气泡，其外包裹各种物质，如白蛋白、脂质聚合物等。微气泡具有超声能量，在超声下呈现强回声。声学对比剂完全在血管内走行，是一种良好的血管示踪剂，可提高血管壁的分辨率，提高测量准确性[115,116]。此外，对比剂还能够显露斑块内滋养血管[117]，而斑块内滋养血管是斑块稳定的标志。目前正在研发的声学对比剂能够提示血管炎症、血栓形成及再血管化等病理过程，其应用价值将会更大[118]。另外，包裹药物外衣的声学对比剂可直达血管局部，为局部药物治疗提供了可能性。尽管最近美国FDA就声学造影剂潜在风险作出提示，可能会暂时限制其临床应用，但随着进一步研究的开展和更多数据的积累，声学造影剂有可能成为新的检测动脉粥样硬化的有效手段。

小结

CIMT是监测动脉粥样硬化进程及各种治疗手段治疗效果的有效方法。但应考虑CIMT测定方案、 初级终点设定以及入选人群对研究结果的影响。颈总动脉后壁是最为可靠的CIMT测量部位。另外，测定粥样斑块体积和研究斑块病理特性是未来超声发展方向。

结论

超声成像是最安全、舒适的动脉成像技术，是临床研究常用的监测动脉粥样硬化进程可靠的有效手段。最近，超声已应用于冠心病中危风险患者的风险评估[119]（详见第16章）。尽管存在许多不足之处，但随着技术进步以及数据测量方法标准化的实施，超声将在临床研究中发挥更重要的作用，并有可能应用于日常临床工作中。

（丁　茜　译）

参考文献

1. Bots ML: Carotid intima–media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2181–2190.
2. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–494.



3. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al: Common carotid intima–media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–1437.
4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
5. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al: Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000;151: 478–487.
6. del Sol AI, Moons KG, Hollander M, et al: Is carotid intima–media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? *The Rotterdam Study. Stroke* 2001;32:1532–1538.
7. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima–media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115: 459–467.
8. Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, et al: Carotid intimal–media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:3.
9. Boissel JP, Collet JP, Moleur P, Haugh M: Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43: 235–244.
10. Prentice RL: Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8:431–440.
11. Black DM: Documenting regression of atherosclerosis: practical approaches in drug development. *Am J Cardiol* 2002;89:1B–3B.
12. Spence JD: Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;89:10B–16B.
13. Wikstrand J: Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima–media thickness and lumen diameter. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007;27:341–345.
14. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, et al: Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:943–954.
15. Devereux RB, Waeber B, Roman MJ: Conclusions on the measurement of arterial wall thickness: anatomic, physiologic and methodologic considerations. *J Hypertens Suppl* 1992;10:S119–S121.
16. Tardy Y, Hayoz D, Mignot JP, et al: Dynamic non-invasive measurements of arterial diameter and wall thickness. *J Hypertens Suppl* 1992;10:S105–S109.
17. Potter K, Reed CJ, Green DJ, et al: Ultrasound settings significantly alter arterial lumen and wall thickness measurements. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:6.
18. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE: Carotid intima–media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 2003;34:2985–2994.
19. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al: Beneficial effects of colestipol–niacin therapy on the common carotid artery: Two- and four-year reduction of intima–media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993;88:20–28.
20. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al; for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994;90:1679–1687.
21. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, et al: Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75:455–459.
22. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, et al: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758–1764.
23. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al: Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:548–556.
24. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, et al: Pravastatin reduces carotid intima–media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996;101: 627–634.
25. de Groot E, Jukema JW, Montauban van Swijndregt AD, et al: B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1561–1567.
26. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al; on behalf of the LIPID Trial Research Group: Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. *Circulation* 1998;97:1784–1790.
27. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al: Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima–media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001;103:1721–1726.
28. Beishuizen ED, van de Ree MA, Jukema JW, et al: Two-year statin therapy does not alter the progression of intima–media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004;27:2887–2892.
29. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al: Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima–media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344–1353.
30. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
31. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577–581.
32. van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, et al: Long-term safety and efficacy of high-dose atorvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2005;95:264–266.
33. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al: ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055–2060.
34. Kent SM, Coyle LC, Flaherty PJ, et al: Marked low-density lipoprotein cholesterol reduction below current National Cholesterol Education Program targets provides the greatest reduction in carotid atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2004;27:17–21.
35. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
36. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
37. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al; for the ASCOT Investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
38. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators: Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
39. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD; for the Treating to New Targets (TNT) Investigators: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
40. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al; for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
41. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in



secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–3517.

42. Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE: The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima–media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2243–2250.
43. Devine PJ, Turco MA, Taylor AJ: Design and rationale of the ARBITER 6 trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol)-6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:221–225.
44. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al; for the RADIANCE 1 Investigators: Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:1620–1630.
45. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, et al; for the RADIANCE 2 Investigators: Torcetrapib and carotid intima–media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:153–160.
46. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al; for the ILLUSTRATE Investigators: Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304–1316.
47. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al; for the ILLUMINATE Investigators: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.
48. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–1443.
49. IMPROVE-IT: Examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome: vytorin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (study P04103). Available at: http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00202878. Accessed November 8, 2006.
50. Nolting PR, de Groot E, Zwinderman AH, et al: Regression of carotid and femoral artery intima–media thickness in familial hypercholesterolemia: treatment with simvastatin. *Arch Intern Med* 2003;163:1837–1841.
51. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al: Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: The St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 1998;21:641–648.
52. Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y: Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima–media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke* 2006;37:2420–2427.
53. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, et al: Pioglitazone decreases carotid intima–media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005;111:2525–2531.
54. Yamasaki Y, Katakami N, Hayaishi-Okano R, et al: α-Glucosidase inhibitor reduces the progression of carotid intima–media thickness. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:204–210.
55. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al: Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima–media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:1906–1913.
56. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R: Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004;110:214–219.
57. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, et al: Acarbose slows progression of intima–media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004;35:1073–1078.
58. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al: Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima–media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2572–2581.
59. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al: Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003;26:2493–2499.
60. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al: Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3452–3456.
61. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, et al: Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1818–1820.
62. Hodis HN, Mack WJ, Zheng L, et al: Effect of peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist treatment on subclinical atherosclerosis in patients with insulin-requiring type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1545–1553.
63. Pontremoli R, Viazzi F, Ravera M, et al: Long term effect of nifedipine GITS and lisinopril on subclinical organ damage in patients with essential hypertension. *J Nephrol* 2001;14:19–26.
64. Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J: Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001;103:2949–2954.
65. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al: Effects of nifedipine on carotid and femoral arterial wall thickness in previously untreated hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2003;1:22–29.
66. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al: Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): a randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:785–791.
67. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima–media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001;32:1539–1545.
68. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al: Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807–2812.
69. Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kishimoto N, et al: Comparison of the effects of quinapril and losartan on carotid artery intima–media thickness in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:111–116.
70. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al; for the PART-2 Collaborative Research Group: Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:438–443.
71. Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Perrea D, et al: Carotid artery atherosclerosis: what is the evidence for drug action? *Curr Pharm Des* 2007;13:1141–1159.
72. Kodama M, Yamasaki Y, Sakamoto K, et al: Antiplatelet drugs attenuate progression of carotid intima–media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Thromb Res* 2000;97:239–245.
73. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al: Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008;299:1678–1689.
74. Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al: Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia: Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:610–616.
75. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al: The role of carotid arterial intima–media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262–269.
76. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
77. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, et al: Relation of intima–media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries: The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:310–316.
78. Mannami T, Konishi M, Baba S, et al: Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 1997;28:518–525.
79. Aminbakhsh A, Frohlich J, Mancini GB: Detection of early atherosclerosis with B mode carotid ultrasonography: assessment of a new quantitative approach. *Clin Invest Med* 1999;22:265–274.
80. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, et al: Carotid atherosclerosis, intima–media thickness and risk factors—an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 2002;164:89–94.
81. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al: Carotid plaque, intima–media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841–850.
82. Homma S, Hirose N, Ishida H, et al: Carotid plaque and intima–media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001;32:830–835.



83. Young W, Gofman JW, Tandy R, et al: The quantitation of atherosclerosis. II. Quantitative aspects of the relationship of blood pressure and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1960;6:294–299.
84. Mitchell JR, Schwartz CJ: Relationship between arterial disease in different sites: a study of the aorta and coronary, carotid, and iliac arteries. *Br Med J* 1962;1:1293–1301.
85. Salonen JT, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245–1249.
86. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, et al: Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089–1094.
87. Störk S, van den Beld AW, von Schacky C, et al: Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004;110:344–348.
88. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, et al: Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima–media thickness. *J Intern Med* 2005;257:430–437.
89. Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al: Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001;156:379–387.
90. Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, et al: Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:357–365.
91. Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, Nieto FJ: Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2005;149: 606–612.
92. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al: Carotid plaque area: a tool for targeting evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002;33:2916–2922.
93. Wyman RA, Mays ME, McBride PE, Stein JH: Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med* 2006;11:123–130.
94. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al: Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima–Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93–111; quiz 89–90.
95. Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, Jennings JR: Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens* 1997;15:49–55.
96. Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A, et al: 3D ultrasound measurement of change in carotid plaque volume: a tool for rapid evaluation of new therapies. *Stroke* 2005;36:1904–1909.
97. Landry A, Spence JD, Fenster A: Measurement of carotid plaque volume by 3-dimensional ultrasound. *Stroke* 2004;35: 864–869.
98. Reilly LM, Lusby RJ, Hughes L, et al: Carotid plaque histology using real-time ultrasonography: clinical and therapeutic implications. *Am J Surg* 1983;146:188–193.
99. Sztajzel R: Ultrasonographic assessment of the morphological characteristics of the carotid plaque. *Swiss Med Wkly* 2005;135: 635–643.
100. Baud JM, Delanoy P, Coordinateurs de l'Etude AFFCA: Reproducibilit ultrasonore dans la characterization des plaques carotides. In: de Bray JM, Baud JM, Dauzat M, et al. (eds): Plaques Carotides: Diagnostic, Evaluation, Prognostic. Montpellier, France: Sauramps Medical, 1997, pp 289–292.
101. Joakimsen O, Bonaa KH, Stensland-Bugge E: Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology: The Tromsø Study. *Stroke* 1997;28:2201–2207.
102. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, et al; for the Cardiovascular Health Study: Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Radiology* 1998;208:649–654.
103. Kawasaki M, Ito Y, Yokoyama H, et al: Assessment of arterial medial characteristics in human carotid arteries using integrated backscatter ultrasound and its histological implications. *Atherosclerosis* 2005;180:145–154.
104. Yokoyama H, Kawasaki M, Ito Y, et al: Effects of fluvastatin on the carotid arterial media as assessed by integrated backscatter ultrasound compared with pulse-wave velocity. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2031–2037.
105. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, et al: Noninvasive quantitative tissue characterization and two-dimensional color-coded map of human atherosclerotic lesions using ultrasound integrated backscatter: comparison between histology and integrated backscatter images. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:486–492.
106. Kawasaki M, Takatsu H, Noda T, et al: *In vivo* quantitative tissue characterization of human coronary arterial plaques by use of integrated backscatter intravascular ultrasound and comparison with angioscopic findings. *Circulation* 2002;105:2487–2492.
107. el-Barghouty N, Geroulakos G, Nicolaides A, et al: Computer-assisted carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9:389–393.
108. El-Barghouty NM, Levine T, Ladva S, et al: Histological verification of computerised carotid plaque characterisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:414–416.
109. Matsagas MI, Vasdekis SN, Gugulakis AG, et al: Computer-assisted ultrasonographic analysis of carotid plaques in relation to cerebrovascular symptoms, cerebral infarction, and histology. *Ann Vasc Surg* 2000;14:130–137.
110. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Bentzon J, et al: Macrophages are associated with lipid-rich carotid artery plaques, echolucency on B-mode imaging, and elevated plasma lipid levels. *J Vasc Surg* 2002;35:137–145.
111. Denzel C, Balzer K, Muller KM, et al: Relative value of normalized sonographic *in vitro* analysis of arteriosclerotic plaques of internal carotid artery. *Stroke* 2003;34:1901–1906.
112. Lovett JK, Redgrave JN, Rothwell PM: A critical appraisal of the performance, reporting, and interpretation of studies comparing carotid plaque imaging with histology. *Stroke* 2005;36: 1091–1097.
113. Seabra JC, Sanches JM, Pedro LM, Fernandes JF: Carotid plaque 3D compound imaging and echo-morphology analysis: a Bayesian approach. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;1:763–766.
114. Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, et al: Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke* 2005;36:741–745.
115. Macioch JE, Katsamakis CD, Robin J, et al: Effect of contrast enhancement on measurement of carotid artery intimal medial thickness. *Vasc Med* 2004;9:7–12.
116. Shah F, Balan P, Weinberg M, et al: Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med* 2007;12:291–297.
117. Feinstein SB: Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:236–243.
118. Lindner JR: Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3: 527–532.
119. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al: Carotid intima–media thickness improves coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2007;116:II-809.

第 36 章

无创成像技术与动脉粥样硬化：磁共振成像和正电子发射断层扫描成像的作用

Kelly S. Myers，James H. F. Rudd 和 Zahi A. Fayad

引言

动脉粥样硬化和它的临床并发症现在不只发生于西方国家。预计在2010年前，它将取代感染和营养不良而成为人类死亡的首要原因[1]。我们关于动脉粥样硬化的病理、危险因素和遗传易感性的认识在过去的20年里取得了较大的进展。本病的发生、发展和并发症的出现都与炎症密切相关[2]。心肌梗死、卒中和短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）等临床事件发生的风险或许可以根据斑块内的炎症水平来预测，这种炎症主要表现为活化的巨噬细胞形式。

随着对动脉粥样硬化生物学的深入理解，对其治疗策略也发生了很大的变化。冠状动脉介入治疗技术如支架置入术和外科血管旁路移植术（搭桥术），对部分人群能减轻症状、降低死亡率。然而，最近关于药物洗脱支架长期安全性的讨论[3]和强化药物治疗的开展（与经皮冠状动脉介入治疗相比）或许是对低中危患者最恰当的治疗方法[4]，这意味着识别这些患者具有越来越重要的意义。已经确定的对患者进行分层的方法包括评分系统的使用，如Framingham评分，以危险因素总和以评估患者未来10年发生心血管事件的风险。这种方法得出的危险积分可以通过检测血液标志物（如C反应蛋白）来补充并进一步改进危险评估[5]。影像学可以帮助我们确定已有亚临床冠状动脉粥样硬化表现的患者[6,7]，包括冠状动脉钙化[8]、颈动脉内中膜增厚[9]或隐匿的外周血管病变[10]。本章主要介绍两种新的影像学技术：磁共振（MRI）和氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描（fluorodeoxyglucose positron emission tomography，FDG PET）[11]。

磁共振成像

MRI是最有前途的无创检测动脉粥样硬化斑块的方法之一。与X线血管造影相比，MRI能够显示血管壁的特征，提供关于动脉壁纤维化、钙化、出血和斑块内脂质核的信息。这一区别非常重要，因为X线造影检出的大多数狭窄病变是稳定性心绞痛的原因，而大多数急性冠脉综合征是由在分子水平上有特征性改变的小斑块所导致的。随着对动脉粥样硬化斑块里的分子成分具有靶向作用的特殊对比剂的使用，MRI可以通过检测活化的巨噬细胞、纤维蛋白原和整合素来进一步在生物学水平上显示动脉血管壁的特征。

MRI无电离辐射，使患者可以安全并重复进行这项检查，并能追踪疾病的进展。尽管因时间分辨率差使MRI的冠状动脉成像具有挑战性，但MRI的空间分辨率高（<1mm），这是冠状动脉血管成像所必需的。此外，MRI更容易检测大的血管如主动脉和颈动脉的斑块成分，因此大多数临床研究集中于这些部位。尽管MRI



对斑块的检测有越来越广泛的应用，但图像的获取仍然需要很长时间，而且目前还没有独立的图像分析软件[11]。近几年这些限制将会逐渐被改进，以允许MRI在未来斑块成像中发挥更大的作用。

斑块的磁共振成像

磁共振成像技术

MRI是通过在强磁场下应用可影响组织中质子排列的射频脉冲来获取图像。质子在恢复平衡状态时，会释放能量并发生自旋失相位，可以测出其特定速度。这些速度分别就是所知道的T1和T2，它们取决于组织的构成。在获取图像时，可以控制T1和T2对图像的影响，从而产生T1或T2图像。这两种参数的影响也可以同时降低，如当图像反映水或脂肪的质子密度时，就称作质子密度成像（proton density-weighted，PDW）。飞行时间（Time-of-flight，TOF）或亮血成像是另一种技术，可使流动血液的信号增强。其他还有黑血序列，是一种双反转恢复序列，可用于减低血液的信号，使得动脉壁清晰可见。磁化准备的快速梯度回波（magnetization prepared rapid gradient echo，MPRAGE）是另一种序列，可快速获取T1加权图像。这些不同的对比使MRI可根据化学和物理组成来区分组织[12-14]。不同斑块成分的信号强度在不同序列中也不同，动脉粥样硬化斑块的MRI应用这些固有对比的组合，将斑块和血管壁的特点得到最佳显示（图36-1、图36-2）。

需要特别指出的是，已表明T2可检出早期的内膜增厚，区分动脉壁的中层和内膜，并显示斑块的纤维帽和脂质核[15,16]。联合应用T1、T2、PDW、TOF对比序列，包括快速成像序列如MPRAGE，MRI扫描可进一步显示斑块的特点，如确定其结构、钙化、坏死的核以及近期的出血[13,14]。动脉MRI和斑块MRI的几种常用参数是一致的（表36-1）。

采集图像线圈的选择可影响获取图像的信噪比（signal-to-noise ratio，SNR）。理想情况下，多相控阵线圈放在身体表面贴近动脉可改善SNR。颈动脉对MRI来说很理想，因为其贴近表面并且没有明显的运动，使得这一区域的分辨率可达到400μm。不同的研究小组已经改进了特殊的线圈来增加SNR[14,17,18]。Blaimer等人使用多个线圈来减少扫描时间而保持SNR[19]。有一些小组已经研究了血管内线圈的应用，可进一步增加图像的SNR[20,21]。尽管应用血管内线圈的研究已经显示其与组织学的关系较有前景，但此技术的发展还可能受到有创性和线圈散热的限制[22]。

由于受冠状动脉管径小、心脏和呼吸运动的伪影、血管走形弯曲以及周围心外膜脂肪的噪声等影响，使冠状动脉MRI成像受到几方面技术上的挑战。尽管几个研究小组初步显示了MRI冠状动脉成像的可行性[23,24]，但仍然需要进一步技术上的发展来更好地检测冠状动脉病变。

验证

MRI斑块测量得到的两个值是血管壁的面积和管壁的厚度。这些测量值在主动脉和颈动脉具有较好的重复性[25-28]。为了消除MRI图像分析中观察者之间的误差，几个研究小组正在研发自动分析血管壁的软件。其中，有一个小组将自动分析软件测量的管壁厚度和管壁内外侧的测量数据与专业的人工测量进行比较，发现在颈动脉和主动脉这两种测量结果有高度的一致性（r=0.85～0.99）[29,30]。

MRI获取的斑块参数与其他成像技术得到的斑块参数具有相关性。体内研究发现，MRI和经食管超声心动图在主动脉斑块的厚度、斑块组成及病变范围的测量方面有较好的一致性[24,31]。另一研究发现，超声和MRI测得的颈动脉血管壁厚度具有高度一致性[32,33]。

在动物模型和人体内MRI对斑块组成的检测与组织学的一致性也得到了验证。在小鼠，MRI测得的主动脉斑块大小和形态与组织学上的测量和美国心脏病协会的分型一致[34]。MRI对纤维和脂质成分[35]以及对病变裂隙、脂质核和纤维帽[36]的检测在兔主动脉也得到了证实。

几项研究表明，MRI显示的人颈动脉斑块组成与组织学具有一致性。需要特别指出的是，体内MRI测得的颈动脉斑块的纤维帽[14,37-39]、脂质核[14-39]、坏死核心[40]、内膜钙化[14]、血栓成分[14]、斑块内出血[14,40,41]和血管壁的面积[42]都与组织学的结果一致。Cai等发现体内MRI显示的颈动脉斑块特征能正确提示斑块的美国心脏病协会分型[43]。MRI对颈动脉内膜剥离术标本中斑块的钙化、纤维成分、纤维脂质成分、纤维帽和脂质核的检测灵敏度为100%，血栓的检测灵敏度是84%。此外，检测纤维帽、脂质核和血栓成分的特异度为100%，而检测纤维脂质成分的特异度为95%[44]。另一项研究发现，颈动脉MRI在人体内检测脂质和急性斑块内出血的灵敏度为85%，特异度为92%[40]。

最近，使用聚类分析和logistic逐步回归模型的计算机程序被用于自动识别不同的斑块组成[45,46]。在一

图36-1 （A）矢状位显示：（i）主动脉弓的动脉粥样硬化斑块；（ii）胸主动脉壁增厚，结合内源性对比剂呈现黑血磁共振成像（MRI）序列。（B）经食管超声证实主动脉弓的斑块。

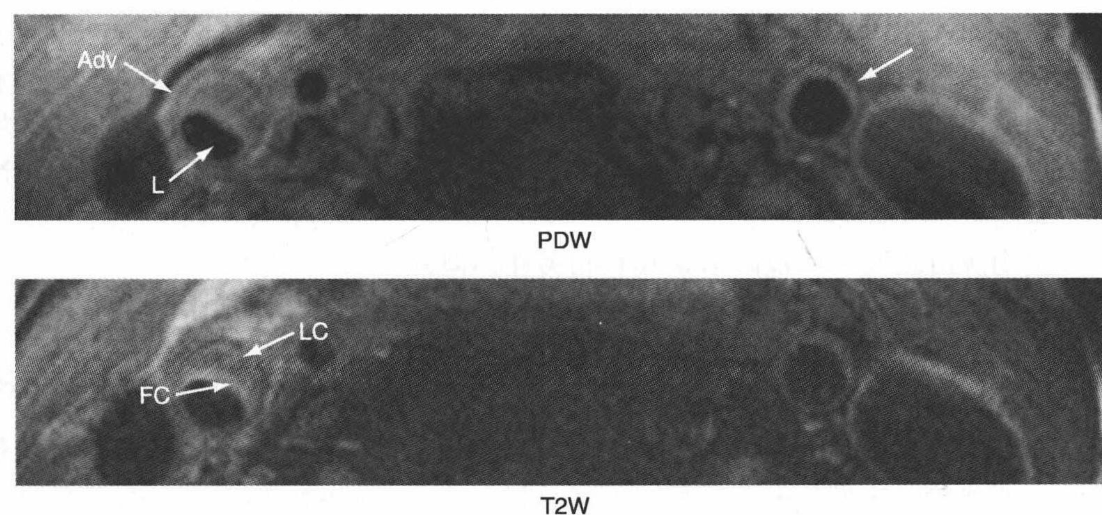


图36-2 磁共振检出右颈总动脉斑块（左上箭头），左颈总动脉无明显的斑块（右箭头）。黑血质子密度加权（PDW）序列（上）可以显示管腔（L）和外膜（Adv）。T2加权图像（下）显示脂质核（LC）和纤维帽（FC）的图像。



表36-1	动脉粥样硬化疾病常见的磁共振获取的参数
血管壁面积（VWA）	
血管壁厚度（VWT）	
血管壁体积（VWV）	
总的血管面积（TVA）	
斑块特征	
富含脂质的坏死核心 纤维帽 出血 钙化	

项研究中，聚类分析得到的结果与美国心脏病协会分类的Ⅰ～Ⅳ型具有较好的一致性[46]。

临床与磁共振成像的关系

斑块参数和危险因素

许多临床研究将动脉壁和斑块特征与心血管疾病已知的危险因素联系起来。有一项研究观察了Framingham心脏研究的部分子项队列研究，这部分人群无冠状动脉疾病的临床表现或症状[47]。其中，38%的女性和41%的男性有主动脉粥样硬化的证据，与Framingham冠状动脉危险评分显著相关[47]。另一项研究入选了196例无临床心血管疾病的个体，发现平均最大主动脉壁厚度与年龄和性别相关。研究小组同时发现美国黑人的最大主动脉壁厚度明显大于高加索人[48]。在另一项研究中，通过MRI检查发现年轻的吸烟者与非吸烟者相比，吸烟者的主动脉扩张性下降、血流介导的血管舒张能力下降[49]。

在高危人群，MRI测得的主动脉壁厚度与心血管疾病已知的几个危险因素相关。Taniguchi等观察了102例准备行冠状动脉造影患者的MRI主动脉斑块特征。其中，在低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）升高或有吸烟史的患者中更容易检测出斑块。斑块厚度与年龄、存在冠状动脉疾病、收缩性高血压和超敏C反应蛋白或纤维蛋白原升高有关[50]。还有研究发现，纯合子家族性高胆固醇血症患者的主动脉壁也增厚[51]。

主动脉斑块与一些危险因素具有相关性，但颈动脉的MRI特征与这些危险因素无一致的相关性。对23例有症状和无症状的单侧颈动脉疾病患者的颈动脉特征进行比较，发现颈动脉壁厚度无显著差异[52]。但是，有症状患者的颈动脉有更多的纤维帽破裂、腔内出血或血栓、Ⅰ型出血和复杂的美国心脏病协会Ⅵ型病变和大的出血及松散的基质[52]。病变侧有更小的管腔面积和更低的非复杂性美国心脏病协会Ⅳ型和Ⅴ型病变的发生率[52]。另一项对28例老年患者的研究显示，颈动脉血管壁厚度与高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）和LDL无关，但是发现脂质核体积与HDL的水平有关[53]。

两项研究观察了症状性颈动脉疾病患者的颈动脉斑块MRI特征。Yuan等[54]比较了28例近期有TIA发作或脑卒中的患者与25例无症状的颈动脉狭窄患者的颈动脉斑块纤维帽特征。其中，70%的纤维帽破裂和9%的厚纤维帽发生在近期有TIA发作或脑卒中的患者中，有纤维帽破裂的患者近期TIA或脑卒中的发生率是厚纤维帽患者的23倍[54]。另一项研究，对41例症状性颈动脉疾病患者的研究发现，MRI检出颈动脉有脂质核的患者比无脂质核的患者发生同侧脑梗死的比例高（68% vs. 31%）[55]。

斑块参数与未来事件的相关性

几项前瞻性研究观察了MRI检出的颈动脉斑块特征与疾病进展和未来心血管事件的相关性。一项研究入选了154例无症状的颈动脉狭窄在50%～79%之间的患者，均行基础MRI检查。患者每3个月临床随访1次，平均随访38.2个月，其中12例发生了同侧脑血管事件。颈动脉斑块MRI基线扫描特征与未来事件发生率明显相关，斑块特征有极薄或破裂的纤维帽（风险比，17）、斑块内出血（风险比，5.2）、较大的平均斑块内出血面积（每增加10mm^{2}的风险比，2.6）、较大的富含脂质/坏死核心的最大百分比（每增加10%的风险比，1.6），和较大的最大管壁厚度（每增加1mm的风险比，1.6）[56]。另一项研究对在7天内发生第二次脑血管事件的53例患者进行颈动脉MRI检查。结果发现，有易损病变的患者发生第三次脑血管事件的风险是无易损病变患者的8倍（24% vs. 3%），对易损颈动脉病变界定为与美国心脏病协会分类中Ⅳ、Ⅴ和Ⅵ型斑块，MRI上表现为偏心、不均质信号[57]的病变。这些对将来事件的危险因素的认识有助于我们早期发现和干预高危的颈动脉斑块。

磁共振中的对比剂

动态对比剂增强的磁共振成像

粥样硬化斑块动态对比剂增强（dynamic contrast-enhanced，DCE）的MRI成像主要观察注射

对比剂钆后斑块成分增强的速度。获取同一区域不同时间段的10张或更多的图像，用描述MRI成像对比剂增强速度的微分方程来分析这一区域。这种成像形式应用于斑块成像，是因为不同的斑块成分有不同的组织通透性和血液供应，因而接受对比剂的速度不同。将微分方程应用到DCE MRI获取的斑块图像可以得到方程里的两个变量，有一些研究将这些变量与斑块炎症和新生血管的组织学结果结合起来[58,59]。

靶向分子对比剂

最近，对特定的分子靶向对比剂的研究逐渐引起人们的兴趣。这些靶向对比剂的发展使MRI不仅能提供斑块的结构信息，而且能提供斑块的生物学信息。几个研究小组观察了氧化铁的小颗粒（small particles of iron oxide，SPIO）（直径50～500nm）和氧化铁的微小颗粒（ultrasmall particles of iron oxide，USPIO）（直径<50nm）的应用，这两种颗粒均在巨噬细胞中聚集[60]。这是一个较合理的研究方向，因为动脉壁中巨噬细胞的存在和斑块破裂有关[61]。其他正在研究的靶分子包括血栓中的纤维蛋白[62-64]、新生血管表达的$\alpha_{\varpi}\beta_3$-整合素[65,66]、使用重组HDL纳米微粒的脂质核[67]、斑块滋养血管的纤维连接蛋白[68]、损伤动脉病变处的糖蛋白Ⅳ[69]和巨噬细胞清道夫受体[70]。

斑块磁共振成像和药物试验

磁共振成像用于药物试验的有效性

McConnell首先在家兔身上验证了MRI能够用于随访斑块进展的假说。31只家兔用球囊损伤并给予4个月的高胆固醇饮食后进行MRI检查，随后分为继续高胆固醇饮食16个月和低胆固醇饮食组两组。20个月时行MRI检查，与4个月时的结果相比，高胆固醇饮食组的血管管壁增厚、管腔狭窄加重，而低胆固醇饮食组这些参数下降，显示MRI可以检测疾病的进展和消退[71]。在另一项的研究中，18只新西兰白兔通过球囊损伤和胆固醇饮食诱发主动脉粥样硬化病变。然后，对这些家兔进行MRI检查，并继续12周高脂饮食后再给予12周正常饮食。MRI扫描每3个月复查一次，发现继续高胆固醇饮食后管壁体积增加，而正常饮食阶段管壁体积减小。本研究也证实MRI扫描可以检测病变的进展和消退[72]。由于MRI能随时间的延长发现斑块参数的变化，以及能被组织学证实和它的可重复性，使其成为在药物试验中用于追踪疾病进展的较有前途的工具。由于扫描间的变异性较小和计算精度高，一研究中每组包括14例患者，通过计算发现动脉内壁/外壁的比率差异为5%，管壁容积的比率差异为10%，富含脂质/坏死核心所占百分比的差异为20%，把握度为80%[28]。

还有几项研究观察了他汀治疗后体内颈动脉和主动脉病变的变化（表36-2）。其中，一项研究评价了颈动脉狭窄至少50%的68例无症状患者的0个月和18个月的颈动脉MRI表现。结果发现，他汀治疗组每年颈动脉血管壁面积的增长明显低于非他汀治疗组（1.2% vs. 4.4%）[73]。另一项病例对照研究中，8例冠状动脉疾病患者经强化降脂治疗（烟酸2.5g/d、洛伐他汀40mg/d和考来替布20mg/d）10年，对照组8例患者年龄、LDL和甘油三酯与之相匹配的冠状动脉疾病患者未服用降脂药物。MRI显示降脂治疗组颈动脉病变最重处的脂质核面积（0.7mm²与10.2mm²）和脂质成分（1%与17%）明显低于未降脂治疗组。此外，降脂治疗组管腔面积有增加的趋势、斑块面积有减小的趋势，但无统计学差异[74]。

有一项研究检测出他汀治疗后6个月胸主动脉斑块体积和管腔的变化[75]。这一项研究在图像获取过程中使用了经皮和经食管的线圈，其他研究仅使用经皮线圈最早在治疗后12个月才能检测出变化[76]。其中，高胆固醇血症患者他汀治疗后18个月和24个月主动脉和颈动脉斑块处血管壁厚度和血管壁面积持续减少，证明了长期治疗的疗效[77]。实际上，经过12个月他汀治疗后，主动脉和颈动脉血管壁面积和最大管壁厚度减少的幅度为8%～11%；经过24个月治疗后，降低幅度为16%～19%[77]。

除了治疗时间的长短外，也有研究评价了增加他汀剂量对斑块进展的影响。有一项研究将40例高胆固醇血症患者随机分入5mg阿托伐他汀治疗组和20mg阿托伐他汀治疗组，观察12个月，并于基线和12个月时行主动脉MRI检查。20mg治疗组胸主动脉的血管壁厚度和面积的减少幅度明显大于5mg治疗组，而在腹主动脉，20mg治疗组血管壁厚度和面积无显著减少，5mg治疗组血管壁厚度和面积明显增加[78]。然而，5mg/d的阿托伐他汀低于最小处方剂量10mg/d，或许不能代表治疗剂量。上述试验的结论被另一试验证实，将51例高胆固醇血症患者随机分入20mg/d和80mg/d辛伐他汀治疗组。比较12个月和基线的主动脉和颈动脉MRI表现，发现这两组患者的





表36-2 用磁共振检测斑块进展对药物治疗反应的临床试验

试验	入选患者	例数	设计	干预	终点	结果
颈动脉：						
Zhao，2001[74]	CAD+10年强化降脂治疗或CAD+新诊断的高脂血症，年龄、LDL和TG匹配	8 8	病例对照	无	颈动脉VWA：治疗组与非治疗组；斑块内的脂质面积百分比比较：治疗组与非治疗组比较	VWA：NS 脂质百分比：+1% 与+17%[**]
Saam，2006[73]	无症状的颈动脉狭窄＞50%，包括服用或未服用降脂药的患者	68	纵向	无	VWA基线与18个月改变的百分比：从头至尾与基线比较；服用他汀与未服用他汀比较	VWA：2.2%[***] 1.4%与4.4%[**]
颈动脉和主动脉：						
Corti，2001[76]	高脂血症，超声检出的主动脉或颈动脉斑块	18	纵向	20～80mg辛伐他汀，12个月	颈动脉LA、VWA与最大VWT改变的百分比：基线与6个月和12个月比较	6个月：无改变；12个月：VWA改变（–15%）[***]和VWT改变（–11%）[**]
					主动脉LA、VWA与最大VWT改变的百分比：基线与6个月和12个月比较	6个月：无改变；12个月：VWA改变（–8%）[***]和 VWT改变（–9%）[***]
Corti，2002[77]	未治疗的高脂血症，超声检出的主动脉或颈动脉斑块	21	纵向	20～80mg辛伐他汀，2年	颈动脉LA、VWA与最大VWT改变的百分比：基线与6个月、12个月和24个月的比较	6个月：无改变；12个月：VWA改变（–11%）[**]与VWT改变（–18%）[**]；24个月：LA从基线增加（+5%）[***]与VWA进一步减少（–18%）[***]和VWT减少（–19%）[***]
					主动脉LA、VWA、最大VWT改变的百分比：基线与6个月、12个月和24个月的比较	6个月：无改变；12个月：VWA改变（–11%）[***]；24个月：LA从基线增加（+6%）[***]VWA进一步减少（–16%）[****] VWT减少（–16%）[***]
Corti，2006[79]	新诊断的高脂血症，超声检出的主动脉或颈动脉斑块	51	随机对照	20 mg 辛伐他汀或80 mg 辛伐他汀	颈动脉LA、VWA和最大VWT的改变：两组基线与6个月、12个月和24个月的改变	两组之间差异无显著性 无改变；12个月：两组VWA改变–14% 和VWT改变–10%；24个月：两组LA改变+5%，VWA进一步减少（–18%）和VWT减少（–17%）



表36-2 用磁共振检测斑块进展对药物治疗反应的临床试验

试验	入选患者	例数	设计	干预	终点	结果
					主动脉LA、VWA和最大VWT的改变：两组基线与6个月、12个月和24个月的比较	两组之间差异无显著性：无改变；12个月：两组VWA改变-10%和VWT改变-9%；24个月：两组LA改变+6%，VWA进一步减少（-15%）和VWT减少（-15%）
主动脉：						
Yonemura，2005[78]	高脂血症	40	随机对照	5mg阿托伐他汀或20mg阿托伐他汀	胸主动脉：LA、VWA、和最大VWT改变百分比：两组基线与12个月的比较	5mg组和20mg组所有的指标均有显著差异：LA，0%（NS）与+5%***；VWA，+4%（NS）与-18%***；VWT，+1%（NS）与-12%***
					腹主动脉：LA、VWA、和最大VWT改变百分比：两组基线与12个月的比较	5mg组和20mg组所有的指标均有显著差异：LA，-3%与0（NS）***；VWA，+12%与+3%（NS）***；VWT，+5%与-1%（NS）***
Lima，2004[75]	高脂血症	27	随机对照	20～80mg辛伐他汀，6个月	结合经胸和经皮线圈：主动脉斑块体积和管腔容积变化的百分比；基线与6个月比较	斑块体积：12%*；管腔容积，NS
Ayaori，2006[80]	高脂血症	22	非随机对照	400mg苯扎贝特（n=14）或安慰剂（n=8）	胸主动脉：LA、VWA和VWT变化的百分比：两组基线与1年时的比较	苯扎贝特与安慰剂：两组LA均无改变；VWA，-6%和+5%***；VWT，-3%和0***
					腹主动脉：LA、VWA和VWT变化的百分比：两组基线与1年时的比较	苯扎贝特与安慰剂：LA，+3%与0*；VWA，-8%与+6%**；VWT，-5%和+2%**

*P=0.05；**P=0.01；***P=0.001

LA，管腔面积；NS，无差异；VWA血管壁面积；VWT，血管壁厚度。

血管壁各指标无差异，但两组患者12个月时主动脉和颈动脉的血管壁面积均明显减小[79]。

还有研究评价了贝特类对主动脉斑块的影响。在一项非随机的前瞻性研究中，血脂紊乱的患者每日服用400mg苯扎贝特后与基线相比，胸主动脉和腹主动脉的血管壁面积明显减小，而未服用苯扎贝特的患者血管壁面积无显著减小[80]。

氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描

FDP PET是一种可以观察组织代谢活动的核素成像技术。它利用葡萄糖的类似物FDP能与细胞代谢成比例的被摄入细胞内而成像。一旦进入细胞内，FDP被捕获且不能进一步代谢。FDP用正电子发射的^{18}F标记后，PET扫描可以显示体内FDP分布的位置并且量化，其灵敏度很高但空间分辨率有限。为了改善定位功能，需要获取解剖图像，常常以计算机体层扫描（CT）的形式获取。这两种不同的扫描形式逐渐结合为杂交的PET/CT系统，这种组合比单用一种扫描方式保证了更准确的图像记录。

FDG PET早已在临床肿瘤学中用来发现恶性疾病和监测治疗效果[81]。FDG PET的动脉粥样硬化成像于2002年开始，当时发表了前瞻性研究结果，使用FDG PET显示颈动脉粥样硬化病变的代谢活动作为斑块炎症的标志之一[82]。8例TIA发作的患者于发作后即刻进行检查。结果显示，症状性斑块较非症状性斑块内FDG聚集明显增多，术后离体斑块的放射自显影证实了FDG进入斑块巨噬细胞（图36-3、36-4）。Tawakol及其同事最近在一组有严重颈动脉狭窄病变的相似人群中也证实颈动脉斑块FDG的摄取与巨噬

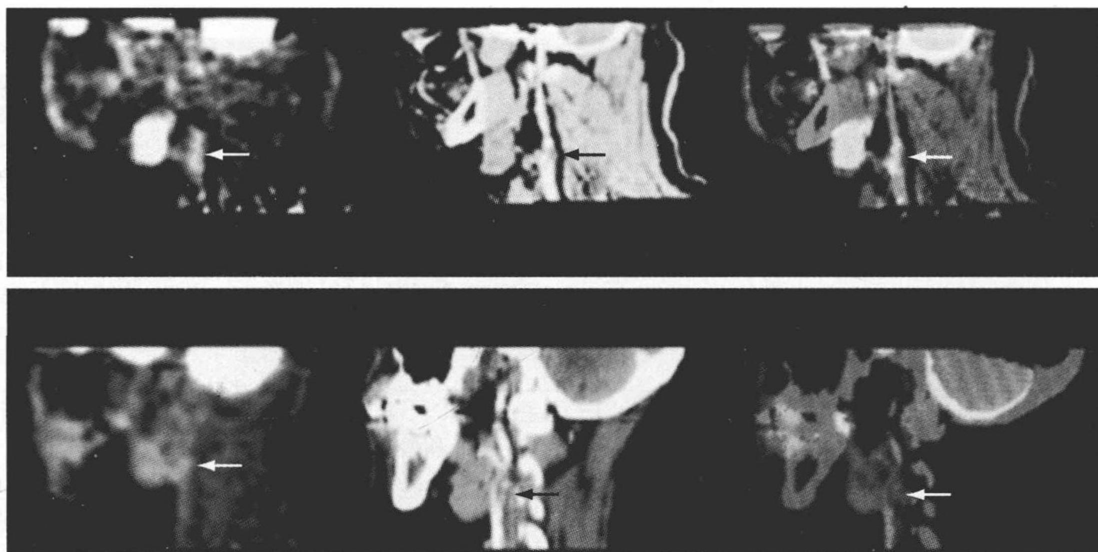


图36-3 1例单侧有症状的颈动脉狭窄患者正电子发射断层扫描术（PET）（左）、计算机断层扫描术（CT）（中）和整合的PET/CT（右）矢状位图像。有症状的颈动脉氟脱氧葡萄糖（FDG）摄取率高（上一排箭头所指颈动脉斑块），而无症状侧FDG摄取率低（下一排箭头所指颈动脉斑块）。(*From Ref. 82, with permission.*)

细胞的含量有强的正相关性[83]。

其他动脉包括椎动脉[84]和主动脉[85]，现在用这种技术也能成功的显像。最近这方面令人兴奋的发展是，Dunphy等通过PET观察到了冠状动脉斑块的炎症[85]。这在以前被认为是不可能的，因为心肌FDG摄取的信号强于动脉的信号。但是，由于偶然的因素或者特殊的饮食，心肌FDG的摄取可以被抑制到某种程度使动脉信号变得明显。其他动脉如髂动脉和股动脉现在已成为药物治疗和检测斑块特征多中心临床试验成像的一部分。

随着斑块FDG成像逐渐成熟，研究者开始探索斑块炎症、心血管危险因素[86]及与动脉粥样硬化风险升高有关的血清学标志物[87]之间的关系。有一项研究发现，随着代谢综合征因素的增多，如高血压、胰岛素抵抗和腰围增加等，颈动脉的炎症似乎也逐渐加重[86]，而最近另一项研究则显示了颈动脉斑块FDG摄取与血清炎症标志物中的基质金属蛋白酶-1之间的关系[86]。这并不是意料之外的，因为来自动物实验研究证实这种关系的证据在增加[88-90]。

基于使用FDG PET成像追踪动脉粥样硬化炎症消退方面主要有两项研究。第一项研究是动物实验研究，结果表明服用普罗布考3个月后炎症可以减少，如在动脉粥样硬化家兔中使用FDG PET成像可以成功的显示这种炎症的减少[91]。第二项是首次人体研究[92]，使用FDG PET观察癌症患者服用辛伐他汀40mg/d 3个月后颈动脉斑块炎症的消退。他汀治疗组比单用饮食治疗组的炎症减少更明显（图36-5）。这一项研究很重要，因为它显示药物治疗仅12周后就可用无创的方法评价药物治疗的疗效；这可以与MRI研究相比，药物治疗1年后MRI才能显示出斑块结构（斑块面积、纤维帽厚度等）的变化。这一研究突出了FDG PET可以在斑块结构变化尚不明显时检测出斑块生物学方面（炎症消退）功能的变化。

FDG PET对动脉粥样硬化成像能完成上面提到的角色还需要做进一步的工作。例如，如果用这一技术来评价新药的疗效，则斑块FDG信号的可重复性需要评估。而且对多中心的药物临床试验，需要界定研究者之间和研究者内部的统一值。这些工作已经开展，早期的结果表明这一功能性的成像技术或许可以成为当前“解剖”成像技术的有利补充。其他需要强

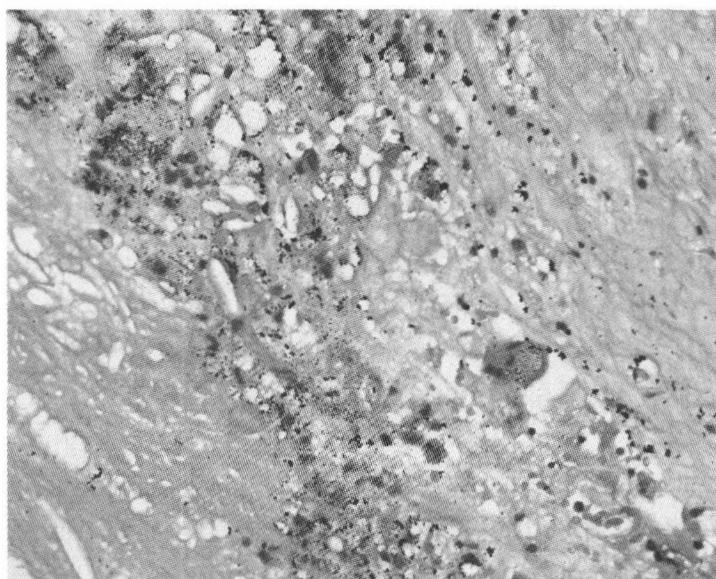


图36-4 氚标记的脱氧葡萄糖放射自显影术20×放大有症状的颈动脉斑块，显示银粒子主要聚集在脂质核/纤维帽边缘的巨噬细胞。

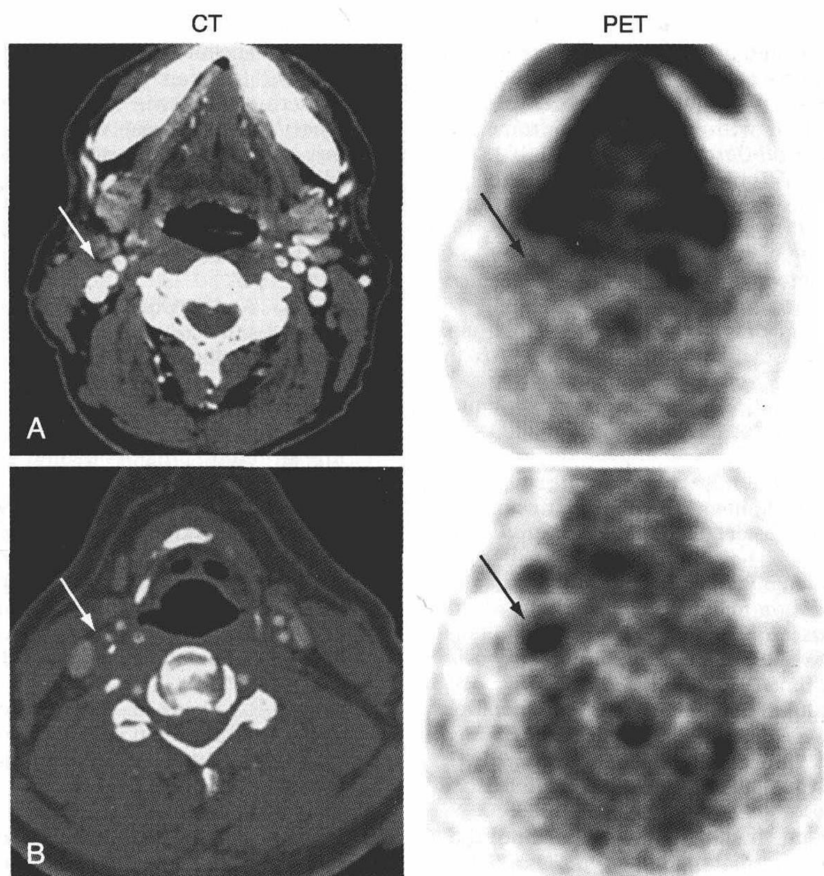


图36-5 两例接受颈动脉剥脱术患者的计算机断层扫描（CT）（左）和正电子发射断层扫描（PET）（右）的轴面观影像，箭头所指为颈动脉斑块。*A*（*上排*）在颈动脉有较高的氟脱氧葡萄糖（FDG）摄取，离体斑块显示较高的巨噬细胞含量，而*B*（*下排*）在颈动脉有较低的FDG摄取，离体斑块显示有限的巨噬细胞含量。(*From Ref. 83, with permission.*)

调的问题包括减少辐射剂量；通过使用结合的PET/MRI扫描或许可以达到这一目的。最后，使用更具巨噬细胞特异性的示踪剂可能对冠状动脉成像有所帮助。目前，由于FDG常常被周围心肌大量摄取使冠状动脉循环成像面临特殊的挑战。采用新的示踪剂或者在成像前对病人饮食和代谢进行调节可能会使冠状动脉斑块炎症的定量化成为现实。

小结

高危斑块的检出不仅对高危患者的早期诊断和治疗非常重要，而且对于我们进一步了解疾病和为抗动脉粥样硬化药物的研发提供最终帮助都非常重要。MRI和FDG PET均显示出能识别动脉粥样硬化斑块的能力。MRI尤为实用，因为其空间分辨率高，而且无电离辐射允许连续成像。MRI可以提供动脉粥样硬化斑块和动脉壁形态学方面的信息，敏感性和可重复性较高。而且，正在研发的特定分子靶向对比剂或许也能提供关于疾病功能学方面的信息。MRI已用来追踪动脉粥样硬化疾病的进展和消退，一些临床试验显示，MRI能够检出动脉血管对动脉粥样硬化药物治疗的反应。FDG PET能检测动脉粥样硬化斑块内炎症的独特能力。目前正在进行的以确定FDG PET成像最佳技术和可重复性的研究将有助于进一步探讨其临床应用。MRI和FDG PET相互补充的特点促使它们可能成为将来诊断和检测动脉粥样硬化疾病的手段。

（刘传芬　译）

参考文献

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al: Heart Disease and Stroke Statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69–e171.
2. Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
3. Lagerqvist B, James S, Stenestrand U, et al: Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009–1019.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–1516.
5. Cooper J, Miller G, Humpries S: A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* 2005;181:93–100.
6. Greenland P, LaBree L, Azen S, et al: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210–215.
7. Greenland P, Smith SJ, Grundy S: Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;104:1863–1867.



8. Bellasi A, Raggi P: Diagnostic and prognostic value of coronary artery calcium screening. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:375–380.
9. Tzou W, Douglas P, Srinivasan SR, et al: Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:457–463.
10. Feringa H, Bax J, van Waning V, et al: The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529–535.
11. Corti R: Noninvasive imaging of atherosclerotic vessels by MRI for clinical assessment of effectiveness of therapy. *Pharmacol Ther* 2006;110:57–70.
12. Choudhury R, Fuster V, Fayad Z, et al: Molecular, cellular and functional imaging of atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(11):913–925.
13. Fayad Z, Fuster V: Characterization of atherosclerotic plaques by magnetic resonance imaging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;902: 173–186.
14. Toussaint J, LaMuraglia G, Southern J, et al: Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic and thrombotic components of human atherosclerosis *in vivo*. *Circulation* 1996;94(5):932–938.
15. Martin A, Gotlieb A, Henkelman R: High resolution MR imaging of human arteries. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:93–100.
16. Toussaint J, Southern J, Fuster V, Kantor H: T2-weighted contrast for NMR characterization of human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1533–1542.
17. Buehrer M, Huber M, Wiesinger F, et al: Coil setup optimization for 2D-SENSE whole-heart coronary imaging. *Magn Reson Med* 2006;55:460–464.
18. Hadley J, Roberts J, Goodrich K, et al: Relative RF coil performance in carotid imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23:629–639.
19. Blaimer M, Breuer F, Mueller M, et al: SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA: how to choose the optimal method. *Top Magn Reson Imaging* 2004;15:223–236.
20. Correia L, Atalar E, Kelemen M, et al: Intravascular magnetic resonance imaging of aortic atherosclerotic plaque composition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3626–3632.
21. Rogers W, Prichard J, Hu Y, et al: Characterization of signal properties in atherosclerotic plaque components by intravascular MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1824–1830.
22. Wilensky R, Song H, Ferrari V: Role of magnetic resonance and intravascular magnetic resonance in the detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C48–C56.
23. Botnar R, Stuber M, Kissinger K, et al: Noninvasive coronary vessel wall and plaque imaging with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102:2582–2587.
24. Fayad Z, Fuster V, Fallon J, et al: Noninvasive *in vivo* human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102(5):506–510.
25. Corti R, Fuster V, Badimon J, et al: New understanding of atherosclerosis (clinically and experimentally) with evolving MRI technology *in vivo*. *Ann N Y Acd Sci* 2001;947:181–195.
26. Corti R, Fuster V, Fayad Z, et al: Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;46(1):106–112.
27. Dehnavi R, Doornbos J, Tamsma J, et al: Assessment of the carotid artery by MRI at 3T: a study on reproducibility. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(5):1035–1043.
28. Saam T, Kerwin W, Chu B, et al: Sample size calculation for clinical trials using magnetic resonance imaging for the quantitative assessment of carotid atherosclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7(5):799–808.
29. Adame I, de Koning P, Lelieveldt B, et al: An integrated automated analysis method for quantifying vessel stenosis and plaque burden from carotid MRI images: combined postprocessing of MRA and vessel wall MR. *Stroke* 2006;37(8):2162–2164.
30. Adame I, van der Geest R, Bluemke D, et al: Automatic vessel wall contour detection and quantification of wall thickness in *in-vivo* MR images of the human aorta. *J Magn Reson Imaging* 2006;24(3):595–602.
31. Fayad Z, Nahar T, Fallon J, et al: *In vivo* magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta: a comparison with transesophageal echocardiography. *Circulation* 2000;101(21):2503–2509.
32. Crowe L, Ariff B, Keegan J, et al: Comparison between three-dimensional volume-selective turbo spin-echo imaging and two-dimensional ultrasound for assessing carotid artery structure and function. *J Magn Reson Imaging* 2005;21(3):282–289.
33. Underhill H, Kerwin W, Hatsukami T, Yuan C, et al: Automated measurement of mean wall thickness in the common carotid artery by MRI: a comparison to intima-media thickness by B-mode ultrasound. *J Magn Reson Imaging* 2006;24(2):379–387.
34. Fayad Z, Fallon J, Shinnar M, et al: Noninvasive *in vivo* high-resolution magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in genetically engineered mice. *Circulation* 1998;98(15): 1541–1547.
35. Helft G, Worthley S, Fuster V, et al: Atherosclerotic aortic component quantification by noninvasive magnetic resonance imaging: an *in vivo* study in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1149–1154.
36. Skinner M, Yuan C, Mitsumori L, et al: Serial magnetic resonance imaging of experimental atherosclerosis detects lesion fine structure, progression and complications *in vivo*. *Nat Med* 1995;1(1):69–73.
37. Hatsukami T, Ross R, Polissar N, Yuan C: Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque *in vivo* with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102(9):959–964.
38. Mitsumori L, Hatsukami T, Ferguson M, et al: *In vivo* accuracy of multisequence MR imaging for identifying unstable fibrous caps in advanced human carotid plaques. *J Magn Reson Imaging* 2003;17:410–420.
39. Trivedi R, U-King-Im J, Graves M, et al: MRI-derived measurements of fibrous-cap and lipid-core thickness: the potential for identifying vulnerable carotid plaques *in vivo*. *Neuroradiology* 2004;46:738–743.
40. Yuan C, Mitsumori L, Ferguson M, et al: *In vivo* accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* 2001;104(17):2051–2056.
41. Chu B, Kampschulte A, Ferguson M, et al: Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke* 2004;35(5):1079–1084.
42. Yuan C, Beach K, Smith L Jr, Hatsukami T: Measurement of atherosclerotic carotid plaque size *in vivo* using high resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998;98(24): 2666–2671.
43. Cai J, Hatsukami T, Ferguson M, et al: Classification of human carotid atherosclerotic lesions with *in vivo* mutlicontrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106(11):1368–1373.
44. Shinnar M, Fallon J, Wehrli S, et al: The diagnostic accuracy of *ex vivo* MRI for human atherosclerotic plaque characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(11):2756–2761.
45. Cappendijk V, Cleutjens K, Kessels A, et al: Assessment of human atherosclerotic carotid plaque components with multi-sequence MR imaging: Initial experience. *Radiology* 2005;234(2): 487–492.
46. Itskovich V, Samber D, Mani V, et al: Quantification of human atherosclerotic plaques using spatially enhanced cluster analysis of multicontrast-weighted magnetic resonance images. *Magn Reson Med* 2004;52(3):515–523.
47. Jaffer F, O'Donnell C, Larson M, et al: Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(5):849–854.
48. Li A, Kamel I, Rando F, et al: Using MRI to assess aortic wall thickness in the multiethnic study of atherosclerosis: distribution by race, sex, and age. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(3): 593–597.
49. Wiesmann F, Petersen S, Leeson P, et al: Global impairment of brachial, carotid, and aortic vascular function in young smokers: direct quantification by high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(10):2056–2064.
50. Taniguchi H, Momiyama Y, Fayad Z, et al: *In vivo* magnetic resonance evaluation of associations between aortic atherosclerosis and both risk factors and coronary artery disease in patients referred for coronary angiography. *Am Heart J* 2004;148(1):137–143.
51. Summers R, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein I, et al: Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98(6):509–518.
52. Saam T, Cai J, Ma L, et al: Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaque features with *in vivo* MR imaging. *Radiology* 2006;240(2):464–472.



53. Desai M, Rodriguez A, Wasserman B, et al: Association of cholesterol subfractions and carotid lipid core measured by MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(6):e110–e111.
54. Yuan C, Zhang S, Polissar N, et al: Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation* 2002;105(2):181–185.
55. Ouhlous M, Flach H, de Weert T, et al: Carotid plaque composition and cerebral infarction: MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(5):1044–1049.
56. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al: Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2005;111(21):2768–2775.
57. Lin K, Zhang Z, Detrano R, et al: Carotid vulnerable lesions are related to accelerated recurrence for cerebral infarction magnetic resonance imaging study. *Acad Radiol* 2006;13(10): 1180–1186.
58. Kerwin W, Hooker A, Spilker M, et al: Quantitative magnetic resonance imaging analysis of neovasculature volume in carotid atherosclerotic plaque. *Circulation* 2003;107(6):851–856.
59. Kerwin W, O'Brien K, Ferguson M, et al: Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology* 2006;241(2):459–468.
60. Schmitz S, Taupitz M, Wagner S, et al: Iron-oxide-enhanced magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaques: postmortem analysis of accuracy, inter-observer agreement, and pitfalls. *Radiology* 2002;37:405–411.
61. Kolodgie F, Burke A, Farb A, et al: The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:285–292.
62. Botnar R, Buecker A, Wiethoff A, et al: *In vivo* magnetic resonance imaging of coronary thrombosis using a fibrin-binding molecular magnetic resonance contrast agent. *Circulation* 2004;110(11):1463–1466.
63. Winter P, Caruthers S, Yu X, et al: Improved molecular imaging contrast agent for detection of human thrombus. *Magn Reson Med* 2003;50(2):411–416.
64. Yu X, Song S, Chen J, et al: High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent. *Magn Reson Med* 2000;44(6): 867–872.
65. Lanza G, Winter P, Caruthers S, et al: Magnetic resonance molecular imaging with nanoparticles. *J Nucl Cardiol* 2004;11(6): 733–743.
66. Winter P, Morawski A, Caruthers S, et al: Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v) beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation* 2003;108(18): 2270–2274.
67. Frias J, Williams K, Fisher E, et al: Recombinant HDL-like nanoparticles: a specific contrast agent for MRI of atherosclerotic plaques. *J Am Chem Soc* 2004;126(50):16315–16317.
68. Matter C, Schuler P, Alessi P, et al: Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extra-domain B of fibronectin. *Circ Res* 2004;95(12):1225–1233.
69. Gawaz M, Konrad I, Hauser A, et al: Non-invasive imaging of glycoprotein VI binding to injured arterial lesions. *Thromb Haemost* 2005;93(5):910–913.
70. Amirbekian V, Lipinski M, Briley-Saebo K, et al: Detecting and assessing macrophages *in vivo* to evaluate atherosclerosis noninvasively using molecular MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(3):961–966.
71. McConnell M, Aikawa M, Maier S, et al: MRI of rabbit atherosclerosis in response to dietary cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(8):1956–1959.
72. Hegyi L, Hockings P, Benson M, et al: Short-term arterial remodelling in the aortae of cholesterol fed New Zealand white rabbits shown *in vivo* by high-resolution magnetic resonance imaging—implications for human pathology. *Pathol Oncol Res* 2004; 10(3):159–165.
73. Saam T, Yuan C, Chu B, et al: Predictors of carotid atherosclerotic plaque progression as measured by noninvasive magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 2006.
74. Zhao X, Yuan C, Hatsukami T, et al: Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques *in vivo* by MRI: a case–control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(10):1623–1629.
75. Lima J, Desai M, Steen H, et al: Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation* 2004;110(16):2336–2341.
76. Corti R, Fayad Z, Fuster V, et al: Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104(3):249–252.
77. Corti R, Fuster V, Fayad Z, et al: Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106(23):2884–2887.
78. Yonemura A, Momiyama Y, Fayad Z, et al: Effect of lipid-lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic aortic plaques detected by noninvasive magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(5):733–742.
79. Corti R, Fuster V, Fayad Z, et al: Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;46(1):106–112.
80. Ayaori M, Momiyama Y, Fayad Z, et al: Effect of bezafibrate therapy on atherosclerotic aortic plaques detected by MRI in dyslipidemic patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2006.
81. Avril N, Weber W: Monitoring response to treatment in patients utilizing PET. *Radiol Clin North Am* 2005;43:189–204.
82. Rudd J, Warburton E, Fryer Tal, et al: Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:2708–2711.
83. Tawakol A, Migrino R, Bashian Gal, et al: *In vivo* 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1818–1824.
84. Davies J, Rudd J, Fryer Tal, et al: Identification of culprit lesions after transient ischemic attack by combined 18F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and high-resolution magnetic resonance imaging. Stroke 2005;36:2642–2647.
85. Dunphy M, Freiman A, Larson S, et al: Association of vascular 18F-FDG uptake with vascular calcification. *J Nucl Med* 2005;46: 1278–1284.
86. Tahara N, Kai H, Yamagishi Sal, et al: Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1533–1539.
87. Wu Y, Kao H, Chen Mal, et al: Characterization of plaques using 18F-FDG PET/CT in patients with carotid atherosclerosis and correlation with matrix metalloproteinase-1. *J Nucl Med* 2007;48:227–233.
88. Ogawa M, Ishino S, Mukai Tal, et al: (18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med* 2004;45:1245–1250.
89. Tawakol A, Migrino R, Hoffman Ual, et al: Noninvasive *in vivo* measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2005;12: 294–301.
90. Zhang Z, Machac J, Helft Gal, et al: Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque macrophage in a rabbit model with F-18 FDG PET: a histopathological correlation. *BMC Nucl Med* 2006;6:3.
91. Ogawa M, Magata Y, Kato Tal, et al: Application of 18F-FDG PET for monitoring the therapeutic effect of antiinflammatory drugs on stabilization of vulnerable atherosclerotic plaques. *J Nucl Med* 2006;47:1845–1850.
92. Tahara N, Kai H, Ishibashi Mal, et al: Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48: 1825–1831.

第 37 章

特殊人群：糖尿病和代谢综合征

Salila Kurra, Tina J. Chahil 和 Henry N. Ginsberg

代谢综合征的历史及与胰岛素抵抗和糖尿病的关系

代谢综合征（metabolic syndrome，MetS）是描述一组心血管和代谢危险因素的名词，在非专业出版物和科学出版物中都引起了广泛的关注。代谢综合征曾有多种命名，包括X综合征、Reaven综合征、死亡四重奏，其中更能揭示含义的命名是胰岛素抵抗综合征。有趣的是，80多年以前，Kylin就描述了包括糖尿病、痛风和高血压在一些个体中的聚集现象[1]。此后的20世纪中，法国医生Jean Vague观察到上身肥胖者更易发生糖尿病和心脏病，而下身肥胖者没有这种关联现象[2]。他提出，"男性"体脂分布类型，称之为"雄性肥胖"，更易与糖尿病和心血管疾病相关。Gerald Reaven发表了一些文章进一步描述了一些代谢异常聚集的分类和临床意义，他把这种聚集称为X综合征[3]。他的定义包括胰岛素抵抗、糖耐量减低、高胰岛素血症、血浆极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）和甘油三酯（triglyceride，TG）升高、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）浓度降低以及高血压。Reaven假设这些危险因素在同一个体身上存在，可能对于冠心病的发生极其重要。而且，他把这些危险因素的聚集归因于胰岛素抵抗的存在。

从对这一综合征的最初描述至今，许多组织和团体对这种危险因素聚集的定义进行了修改（见表37-1）。1998年，世界卫生组织（WHO）提出诊断标准[4]应包括糖尿病、糖耐量受损（impaired glucose tolerance，IGT）、空腹血糖受损（impaired fasting glucose，IFG）或胰岛素抵抗的存在，另外再合并下列任何两条：

- 血压（BP）≥140/90 mmHg
- 血脂紊乱：TG≥1.7 mmol/L（150 mg/dl）和（或）HDL-C在男性≤0.9 mmol/L（35 mg/dl），女性≤1.0 mmol/L（39 mg/dl）
- 中心性肥胖：腰臀比值男性≥0.9，女性≥0.85和（或）体重指数（body mass index，BMI）≥30 kg/m²
- 微量白蛋白尿：尿白蛋白排泄率≥20μg/min，白蛋白/肌酐比≥30 mg/g

欧洲胰岛素抵抗研究组（1999）[5]对WHO的分类提出了修改意见，排除患者标准为伴有糖尿病和获得性胰岛素抵抗或空腹高胰岛素血症（定义为空腹胰岛素处于不合并糖尿病人群的最高值25%水平），并具备两条或两条以上下列条件：

- 空腹血糖≥6.1 mmol/L（110 mg/dl）
- 高血压：BP≥140/90 mmHg 或正在治疗的高血压
- 血脂紊乱：TG≥2.0 mmol/L（177 mg/dl）和（或）HDL-C≤1.0 mmol/L （39 mg/dl）或正在治疗

的血脂紊乱

- 中心性肥胖：腰围：男性≥94 cm，女性≥80 cm

2001年，美国成人胆固醇教育计划第Ⅲ（NCEP ATP Ⅲ）发表了进一步的重要修改意见，代谢综合征的临床诊断需要至少下列三种标准：

- 腹型肥胖：腰围：男性≥102 cm，女性≥88 cm
- TG≥150 mg/dl（1.7 mmol/L）
- HDL-C男性≤40 mg/dl，女性≤50 mg/dl
- 血压≥130/85 mmHg
- 空腹血糖≥110 mg/dl

众所周知，ATP Ⅲ标准不包括任何对胰岛素抵抗的直接评价，也不需要胰岛素抵抗的存在。ATP Ⅲ指南着重于心血管危险因素的聚集，而不是基础代谢异常因素的聚集。因此，可以认为ATP Ⅲ标准排除了代谢综合征中糖尿病高危的患者。正如任何已经提出的指南一样，代谢综合征的定义也有争议存在。2005年9月，美国糖尿病协会（American Diabetes Association，ADA）和欧洲糖尿病研究协会（European Association for the Study of Diabetes，EASD）发表联合声明评价代谢综合征这一名词的应用[7]。他们的结论是，有太多的非常重要的信息被遗漏，因此不能确认这一综合征的存在。他们认为，临床医生应该去评价和治疗所有的心血管危险因素而不是去考虑这个患者是否符合代谢综合征的诊断标准。但是，另一些学者却持相反的意见。

近期（2005年）国际糖尿病联合会（the International Diabetes Federation，IDF）[8]发表了一个世界级的声明，认为代谢综合征的诊断需要中心性肥胖（定义为腰围欧洲男性≥94 cm，欧洲女性≥80cm，其他种族有相关特异性的数值，见表37-1），此外还需下列四项中的任意两项：

- TG升高：≥150 mg/dl或诊断高TG的特异性治疗
- HDL-C降低：男性≤40mg/dl，女性≤50mg/dl，或这种血脂异常正在进行特异性治疗
- 血压升高：收缩压≥130 mm Hg或舒张压≥85 mm Hg，或以往诊断高血压正在治疗
- 空腹血糖升高：≥100 mg/dl，或已经诊断为2型糖尿病［如空腹血糖≥100 mg/dl，强烈推荐进行口服糖耐量（oral glucose tolerance test，OGTT）试验，但不必明确这个综合征的存在］



表37-1 代谢综合征的定义

	WHO, 1998[4]	EGIR, 1999[5]	NCEP ATP Ⅲ, 2001[6]	IDF, 2005[8]
诊断标准	胰岛素抵抗+≥2：	胰岛素抵抗+≥2：	≥3：	肥胖+≥2：
血压	≥140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg 或正在治疗的高血压	≥130/85 mm Hg	SBP≥130 mm Hg 或 DBP≥85 mm Hg 或正在治疗的高血压
TG*	≥150 mg/dl	>177mg/dl 或正在治疗的血脂紊乱	≥150 mg/dl	>150 mg/dl 或正在治疗的高TG血症
HDL cholesterol*	男性<35 mg/dl 女性<39 mg/dl	<39mg/dl或正在治疗的血脂紊乱	男性<40 mg/dl 女性<50 mg/dl	男性<40mg/dl 女性<50mg/dl 或正在治疗的低HDL-C
中心性肥胖	腰臀比男性 >0.9，女性>0.85 和（或）体重指数>30kg/m²	腰围男性≥94 cm, 女性≥80 cm	腰围男性>102 cm, 女性>88 cm	腰围男性≥94cm†，女性≥80cm†
微量白蛋白尿	尿白蛋白排除率≥20 g/min 或白蛋白/肌酐比≥30 mg/g			
空腹血糖		≥110 mg/dl	≥110 mg/dl‡	≥100 mg/dl 或2型糖尿病
胰岛素抵抗	需要标准：糖尿病、糖耐量异常、空腹血糖受损或胰岛素抵抗	需要标准：胰岛素抵抗或高胰岛素血症（高于非糖尿病患者的25%）		

* WHO和EGIR指南中TG和高密度脂蛋白包括在一个标准中，而NCEP ATP Ⅲ 和IDF则作为分开的两个标准。

†指欧洲、撒哈拉以南非洲、或东地中海和中东地区；在南亚，中国或南美洲和中美洲，男性和女性腰围分别≥90cm和≥80cm。在日本，男性和女性腰围分别≥85cm和≥90cm。

‡以后改到≥100 mg/dl[25]。

BMI，体重指数；DBP，舒张压；DM，糖尿病；HDL，高密度脂蛋白；HTG，高TG血症；HTN，高血压；IFG，空腹血糖受损；IGT，糖耐量异常；SBP，收缩压；TG，甘油三酯；WHR，腰/臀比。



代谢综合征的流行病学及与心血管疾病的关系

本章中代谢综合征的定义，除非有特殊说明，均参考NCEP ATP Ⅲ的标准。近来资料显示，美国20岁以上人群有6400万有代谢综合征，而且发病率还在增长。1988—1994年美国国家健康和营养调查Ⅲ（the National Health and Nutrition Examination Survey，NHANES）显示，未调整的代谢综合征的发病率在23.1%，而1999—2000年的调查此发病率增长到26.7%[9]。尽管代谢综合征的发病率在增长；但关于“代谢综合征”是否真的是一个综合征，还是仅仅为一些危险因素的聚集还存在着争论。特别是，争论集中于是否这些因素的聚集比每个组分单独存在确实带来了心血管危险的增加。

近来，Stern等对San Antonio心脏研究（San Antonio Heart Study，SAHS）中1709名基础没有糖尿病的患者随访7.5年，对墨西哥城市糖尿病研究中（Mexico City Diabetes Study，MCDS）1353名同样无基础糖尿病的患者随访6.5年，评价按照NCEP ATP Ⅲ定义的代谢综合征预测心血管事件或新发2型糖尿病的效力[10]。结果显示，代谢综合征对于心血管事件的预测效果不如Framingham危险评分，同样对于新发2型糖尿病的预测也不如糖尿病危险评分。因此，作者提出代谢综合征对于心血管事件和新发2型糖尿病的预测能力弱于现有的预测模型。

相反，近来Gami等对纵向研究进行了系统综述和Meta分析评价了代谢综合征与心血管事件发生和死亡风险[11]，结果提示有代谢综合征的患者心血管事件的风险增加。这项分析数据来自一系列纵向研究，包括172 573名受试者。研究得出结论为，代谢综合征增加心血管风险超过了其各成分的危险性。但是，正如大多数Meta分析一样，这项分析并没有包括所有的研究。Alexander 等的一项研究[12]分析了NHANES研究中50岁以上人群的数据，尽管代谢综合征在单变量分析中显示是冠心病的强预测因子，但在使用其各组分进行的多因素分析中不再有预测意义。Sundström等进行的瑞典队列研究[13]对50～70岁的人群进行随访，观察心血管死亡率，发现代谢综合征并没有超出其组分的预测能力。

尽管1型糖尿病的病理生理机制与2型糖尿病不同，但两种疾病均可以导致微血管和大血管并发症[14]。从这方面讲，有意思的是，是否1型糖尿病与代谢综合征之间有相关性。有一项关于1型糖尿病里程碑研究——糖尿病控制和并发症研究（Diabetes Control and Complications Trial，DCCT）[16]中，Purnell等[15]观察到强化治疗组患者体重增加与更多的血脂紊乱和高血压相关。在近来的一篇文章中，Kilpatrick等[17]发现，DCCT研究人群中基础有胰岛素抵抗证据（而不是代谢综合征）的患者有更多的微血管和大血管疾病发生。此外，他们观察到随着DCCT研究的进展，代谢综合征发生率逐渐增加，特别是在强化治疗组。基于胰岛素抵抗对1型糖尿病患者大血管并发症发展中的重要性，Orchard等[18] 在其随访10年的队列研究报告中指出，测定胰岛素抵抗而不是血糖，来预测心血管事件的发生。相反，在DCCT研究中[19]强化降糖可以降低总心血管事件42%，降低致死性心肌梗死、卒中或心脏性死亡57%。

胰岛素抵抗和2型糖尿病患者的血脂紊乱

如上所述，尽管还有争议，许多医生和科学家都认为，胰岛素抵抗是2型糖尿病的标志，是代谢综合征发生的核心机制[7,20–22]， WHO、EGIR和美国临床内分泌协会（the American Association of Clinical Endocrinologists，AACE）分别制定的代谢综合征定义[5,23–25]均以胰岛素抵抗作为必需的核心异常就充分说明了这一点。相反，按照NCEP ATP Ⅲ和IDF的定义[6,8]，胰岛素抵抗是代谢综合征的组分之一，但并不是基本特征。无论如何，胰岛素敏感性和代谢综合征密切相关，大多数有代谢综合征的个体均有不同程度的胰岛素抵抗。NHANES Ⅲ的一项数据分析显示，50岁以上符合NCEP ATP Ⅲ代谢综合征的人群超过85% 有胰岛素抵抗，其中包括有空腹血糖受损、糖耐量异常或糖尿病。反之，69% 的空腹血糖受损患者和86%的糖尿病患者均合并代谢综合征[26,27]。

胰岛素抵抗与血脂和脂蛋白代谢异常同样密切相关[28–30]。已有充足的证据证实，即使没有高血糖或糖耐量异常存在，伴随胰岛素抵抗也有特征性的血脂和脂蛋白异常。与无胰岛素抵抗的个体相比，这种致动脉粥样硬化性血脂异常的特点是血浆HDL-C降低和TG升高。此外，致密小LDL颗粒比例增加，其中，胆固醇酯减少是这种异常血脂表型的突出特征。后者又被描述为LDL的B亚型[31]，但虽然如此，正常与异常糖耐量个体血浆LDL胆固醇水平相当，而且，胰岛素抵抗的个体总胆固醇水平与胰岛素敏感的



个体也相近，因而更强调了在评价心血管危险性时要定量和定性测定脂蛋白水平[29,32–43]。我们知道，随着从糖耐量正常到糖耐量异常，再到2型糖尿病的糖耐量减退进展，伴随胰岛素抵抗存在的血脂异常同样逐渐恶化[40,44]。Framingham子项目研究进一步证实，甚至在糖耐量正常的个体，糖耐量状态的分层分析揭示了随着胰岛素抵抗进展而逐渐恶化的血脂表型（图37-1）。因此，糖耐量正常而存在相对胰岛素抵抗的个体，在出现临床糖耐量异常表现之前已存在致动脉硬化的血脂表型[45]。重要的是，来自胰岛素抵抗动脉粥样硬化研究（Insulin Resistance Atherosclerosis Study，IRAS）和其他研究的数据提示，胰岛素抵抗和血脂异常的相关性存在于大多数种族，包括美国黑人和美国西班牙人[35,46]。而且，大量数据支持胰岛素抵抗和2型糖尿病对女性血脂紊乱的影响与男性不同。女性中二者更多显示对一些心血管危险因素的负性影响，包括TG、HDL-C水平和LDL颗粒大小。这至少可以部分解释2型糖尿病女性与匹配的男性相比冠心病危险增加更多[33,36,37,46-48]。

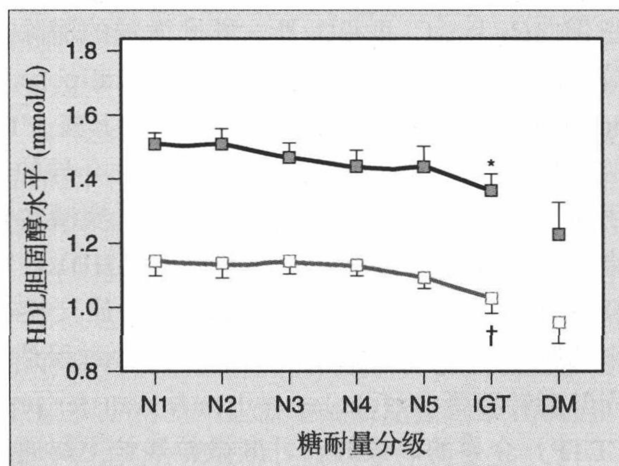
胰岛素抵抗也与极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein，VLDL）颗粒数量和VLDL-TG浓度相关，即体积更大、浮力更大的$VLDL_1$颗粒。相反，随着胰岛素抵抗的加重，HDL颗粒数量减少，体积减小[29,35,40,49-51]。胰岛素抵抗存在时血浆载脂蛋白B100增加，这是一系列确定的致动脉硬化脂蛋白，包括VLDL、中间密度脂蛋白（intermediate density lipoprotein，IDL）和LDL[30]。当存在高TG血症时尤为如此，后者通常是胰岛素抵抗和2型糖尿病个体的表现。此外，总载脂蛋白B水平与非HDL-C水平高度相关，后者等于VLDL、IDL和LDL颗粒中胆固醇的总和。相反，血浆载脂蛋白A-I（HDL颗粒表面蛋白）的水平在胰岛素抵抗时降低[30]。

因此，血脂和脂蛋白生理分布异常与空腹状态远远不同。但重要的是，胰岛素抵抗和2型糖尿病也与餐后血脂代谢异常相关[52]。虽然典型的餐后高脂血症的严重度与空腹血浆TG水平密切相关[52–57]，但已经证实2型糖尿病患者存在餐后血脂异常，即使其空腹血糖正常，或血糖控制理想[55,56,58]。虽然在无糖尿病的个体餐后血脂异常与心血管疾病发病增加相关，但这种相关性不是胰岛素抵抗或2型糖尿病患者的特征表现[52,53,61]。

正常脂代谢以及与胰岛素抵抗和糖尿病相关的脂代谢异常

胰岛素抵抗的存在使血脂和脂蛋白的生理代谢发生很大的变化。只有理解了正常血脂和脂蛋白代谢过程后才能更好地鉴别这些复杂的相互作用。虽然正常脂蛋白代谢在第一章已经详细讲述过，本章仍将结合正常脂蛋白代谢生理来讲述胰岛素抵抗和2型糖尿病患者脂蛋白代谢的改变（图 37-2）。

脂蛋白是由脂质核心（主要是TG和胆固醇酯）以及磷脂表层（游离胆固醇、一种或多种载脂蛋白）组成的大分子复合物。基于生理特征将脂蛋白分为五类，这些生理特征包括超速离心分离、分子量、直径和化学成分。脂蛋白亚型根据生理和化学特性的细微差异有进一步定义。值得注意的是，除了支持结构的稳定性外，载脂蛋白表面还参与其相应脂蛋白颗粒的关键功能[62,63]。



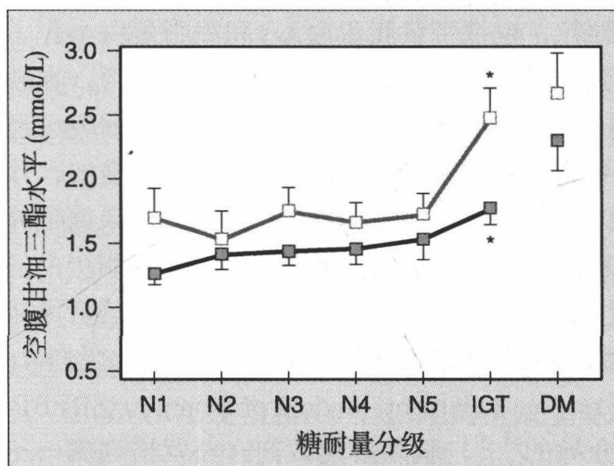


图37-1 Framingham子项研究中根据糖耐量分级的血脂水平分布。每一个糖耐量分级依据是血浆平均HDL水平（左）和TG（右）以及95%可信区间（误差线），女性（黑色方块和线条），男性（白色方块和线条）：从正常糖耐量的空腹血糖水平最低五分线（N1）到最高五分线（N5）；糖耐量受损（IGT）；和以往未诊断的糖尿病（DM）。均值经过多变量调整。从正常空腹血糖最低五分线到糖尿病异常的趋势$^{*}P$<0.001；$^{\dagger}P$=0.003 。(Reprinted from Ref. 45, with permission.)



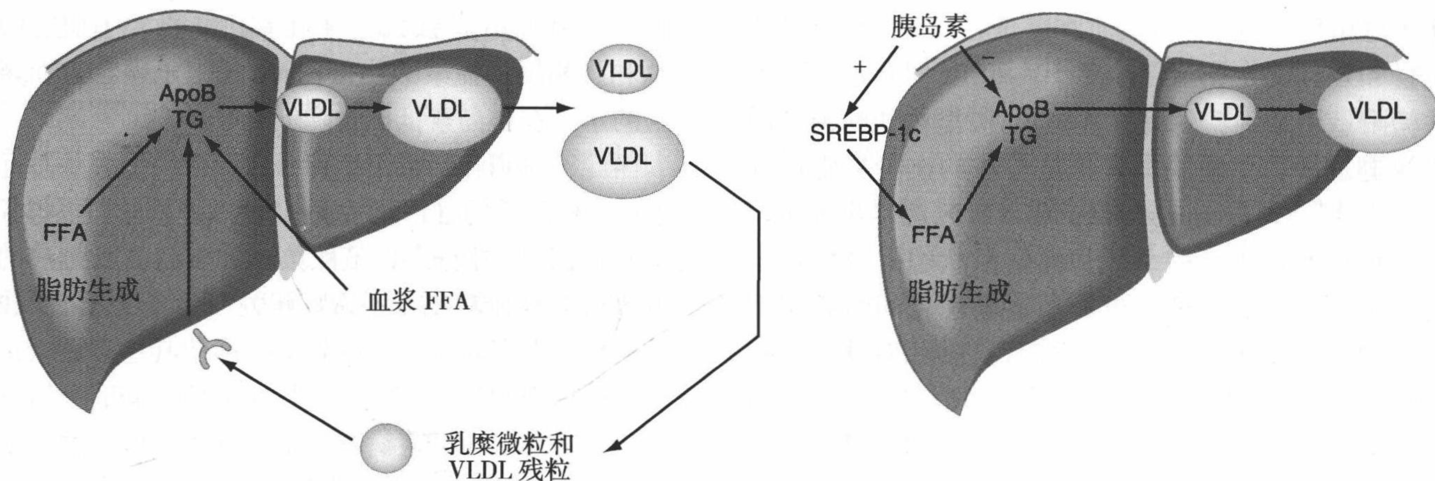


图37-2 （A）三种来源的甘油三酯（TG）对极低密度脂蛋白（VLDL）合成和分泌的调节。TG是调节VLDL载脂蛋白B分泌的主要底物，肝TG有三种主要来源，分别是血浆游离脂肪酸（FFA），主要来源于脂肪组织TG脂解作用并与白蛋白结合；TG脂肪酸，通过内吞作用将乳糜微粒和VLDL残粒转运到肝细胞；脂肪酸，是肝原位合成的脂质。当胰岛素抵抗和高胰岛素血症存在时，脂肪酸从血浆进入肝增加，外周脂解作用清除的乳糜微粒和VLDL中TG减少，使得肝摄取富含更多脂肪酸的残粒增多，肝原位合成的脂质也增加。以上三种来源的TG导致了胰岛素抵抗患者的VLDL分泌增加。（B）胰岛素和肝胰岛素抵抗对VLDL合成和分泌的影响。胰岛素通过激活转录因子——固醇反应原件结合蛋白-1c来调节VLDL分泌和由于肝原位合成脂质刺激肝脏脂肪变性之间的平衡，以及载脂蛋白B的降解。因此，如果高胰岛素血症伴随肝中度胰岛素抵抗，那么脂质合成和载脂蛋白B降解均将增加，导致肝脂肪变性。但是，高胰岛素血症伴随严重的肝胰岛素抵抗、脂肪合成仍然增加，但载脂蛋白B降解受损，从而引起更多的VLDL分泌。后者降低了肝脂肪变性的危险但恶化了血脂紊乱。脂质合成和载脂蛋白B降解的关系进一步通过肝对血浆游离脂肪酸的摄取以及逆转运到肝的乳糜微粒和VLDL残粒的TG含量来调节。(Reprinted from Ref. 87, with permission.)

餐后，饮食中的TG和胆固醇酯在小肠细胞被组装入乳糜微粒中。乳糜微粒是最大且富含TG的脂蛋白颗粒，其合成和分泌需要载脂蛋白B-48，是这种颗粒独特的表面蛋白。小肠细胞合成和分泌乳糜微粒在几个方面与肝细胞合成和分泌VLDL相似，但载脂蛋白B-100是与VLDL、IDL和LDL相关的表面蛋白的原型，载脂蛋白B-48是其截断形式，是乳糜微粒所特有的。微粒体TG转运蛋白（Microsomal triglyceride transfer protein，MTP）将载脂蛋白B-48与脂质核心相连，是乳糜微粒合成所必需的。这些新合成的颗粒，也携带载脂蛋白A-1和载脂蛋白A-Ⅳ，被分泌到淋巴系统，最终进入静脉循环[53,62–65]。在胰岛素抵抗和（或）糖尿病动物模型上进行的研究已经证实，肠道分泌含载脂蛋白B-48的脂蛋白增加，伴随肠MTP 的表达、质量和活性增高[66–70]。在果糖喂养的胰岛素抵抗和血脂紊乱田鼠模型中，肠道脂蛋白的过度产生也与肠道原位脂肪生成增加有关，后者可能是通过激活主要转录因子固醇反应原件结合蛋白-1c（sterol response element–binding protein-1c，SREBP-1c）来介导的[68–70]。胰岛素增敏剂——罗格列酮——可以降低两种胰岛素抵抗和血脂紊乱模型肠道载脂蛋白的产生[71,72]。近期一项研究在不同程度胰岛素抵抗但不伴有糖尿病的患者中进行，证实肠道生成含载脂蛋白B-48，富含TG的脂蛋白（TG-rich lipoprotein，TRL）颗粒增加[54]。而且，近期2型糖尿病患者中也证实了这一点[73]。另一项研究显示，与不伴糖尿病的个体相比，2型糖尿病患者肠道表达MTP增加[74]。若使用3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶（3-hydroxy-3-methylglutaryl–coenzyme A，HMG-CoA）——胆固醇合成的限速酶治疗，对伴或不伴糖尿病的个体均与MTP表达减少有关。这一效应可能是通过降低MTP基因启动区阳性类固醇反应原件的激活来介导的[74,75]。

进入血浆后，乳糜微粒从HDL颗粒表面获得载脂蛋白C-Ⅰ、C-Ⅱ和C-Ⅲ。乳糜微粒的清除很大部分是由脂肪组织衍生的脂蛋白酯酶（adipose tissue-derived lipoprotein lipase，LPL）水解其核心TG介导的。相反，载脂蛋白C-Ⅲ能够抑制LPL介导的脂解作用。乳糜微粒TG释放脂肪酸后产生乳糜微粒残粒，脂肪酸被局部组织摄取。这些残粒从HDL颗粒获取载脂蛋白E，或从LDL和HDL核心脂质交换衍生而来的胆固醇酯中获取载脂蛋白E，后一过程是通过胆固醇酯转移蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）介导的。最终，乳糜微粒残粒主要通过载脂蛋白E与肝脏LDL受体、LDL受体相关蛋白（LDL receptor–related protein，LRP）和（或）细胞表面硫酸肝素蛋白多糖的相互作用被肝摄取而清除。此

外，肝酯酶进一步水解乳糜微粒残粒中的TG从而可能增强肝的摄取。载脂蛋白C-1和载脂蛋白C-Ⅰ通过干扰载脂蛋白E与其受体的结合来调节肝对乳糜微粒的清除[53,63–65,76,77]。

胰岛素抵抗在几个步骤妨碍乳糜微粒及其残粒的代谢。胰岛素抵抗和2型糖尿病与脂蛋白酯酶活性降低以及载脂蛋白C-Ⅲ/C-Ⅱ的比值升高相关。在胰岛素抵抗和高TG血症患者中，载脂蛋白C-Ⅲ分泌到血浆中增加已经得到证实[78,79]，并引起LPL介导的脂解作用受损，而且肝对残粒的摄取减少。由于胰岛素抵抗导致的肝过量生成富含TG的VLDL颗粒，使得乳糜微粒清除减少进一步恶化[30]。VLDL颗粒的增加进而与乳糜微粒竞争LPL介导的脂解作用。静作用是循环中TRL的增加，后者已知具有明显致动脉粥样硬化作用[51,65,80,81]。

餐后状态很大的一个特点是，肠道产生乳糜微粒增加，而肝VLDL合成和分泌在空腹状态更显著。这一过程在肝细胞粗面内质网开始，载脂蛋白B-100在那里合成。新生的载脂蛋白B-100用于VLDL的合成和分泌，在很大程度上受底物也就是TG的限制[82]。若可利用的核心脂质减少和/或MTP活性不足，可以导致翻译中和翻译后载脂蛋白B-100的降解。但是，有足够的TG存在，载脂蛋白B-100在肝MTP作用下逐渐酯化， 新合成的VLDL颗粒被转运到高尔基体中，并在分泌入血浆前在那里经过进一步酯化。新合成的VLDL颗粒体积也由可用的TG多少决定，一般情况更倾向于合成体积较大、浮力更大、富含TG的$VLDL_1$，而在肝细胞含过量TG时产出体积更小、更致密的$VLDL_2$颗粒。胰岛素通过使载脂蛋白B-100翻译后降解这一过程也显示主要的调节作用，而胰岛素抵抗存在时这一作用明显减弱。胰岛素抵抗与肝利用TG过多导致肝载脂蛋白B-100和TG分泌均增加[51,80,83–85]。这个过程是复杂的，但是，在大多数胰岛素抵抗的个体，体循环存在高胰岛素血症，而血浆胰岛素水平和肝胰岛素抵抗程度的平衡以及肝TG利用度，将共同决定载脂蛋白B-100是降解还是作为VLDL分泌。这一过程更复杂的是，由于胰岛素抵抗和脂肪肝存在时发生的内质网应激[86]；我们已有未发表的资料证实了内质网应激增加载脂蛋白B-100的降解，导致肝VLDL分泌减少，脂肪变性增加。

因为VLDL的合成和分泌在很大程度上依赖于可利用的TG，脂肪酸供给肝TG池是这一过程重要的驱动因素。脂肪酸的三个主要来源是：循环游离脂肪酸（free fat acids，FFAs），来自于外周组织，特别是脂肪组织；乳糜微粒和VLDL残粒被肝摄取产生的脂肪酸；肝原位生成的脂质中的脂肪酸。 胰岛素抵抗和高胰岛素血症时，三条途径均发生变化，导致肝可利用的脂肪酸增加[87,88]。首先，胰岛素抵抗时脂肪细胞中的脂肪酸向肝输送增加。我们观察到，在注射了白蛋白结合脂肪酸的小鼠，肝分泌的富含载脂蛋白B的脂蛋白增加[89]，同样的现象在人体也得到了证实[90]。其次，餐后升高的脂血症和空腹过量产生的富含TG的VLDL共同使得含有载脂蛋白B-48和B-100且携带TG的残粒水平升高，并能够被肝所摄取[65,80]。原位脂质生成是肝TG的第三个来源，可能由于胰岛素介导的刺激脂质生成最主要的转录因子SREBP-1c而上调。重要的是，尽管肝对胰岛素促进碳水化合物代谢的作用有所抵抗，但胰岛素的上述效应却正常存在[91]。如果伴随高血糖，也会诱导另一个转录因子——碳水化合物反应原件结合蛋白（carbohydrate responsive element–binding protein，ChREBP），同样可以激活脂质生成所需要的基因[85,87]。 有趣的是，在胰岛素抵抗或血脂紊乱的小鼠模型，肝表达另一个核转录因子——过氧化物增殖体激活受体（peroxisome proliferator–activated receptor-γ，PPAR-γ）也增加[92]，而且在人类肝的脂肪也增加。在人类，非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）与胰岛素抵抗密切相关，其特征就是来源于肝原位脂质生成的TG增加[93]。

一旦分泌出来，VLDL颗粒的命运最初与餐后状态乳糜微粒相平行，就是说，VLDL-TG被脂蛋白脂酶水解，载脂蛋白C-Ⅱ和C-Ⅲ的相对比例调节这一过程。核心TG脂解后生成更小、更致密的VLDL残粒，通常称之为中间密度脂蛋白（ILDL）；这一过程在胰岛素抵抗时受损。最终肝摄取VLDL残粒与摄取乳糜微粒的途径相同，但是，与乳糜微粒残粒不同的是，VLDL残粒会进一步代谢产生LDL颗粒。肝脂酶（hepatic lipase，HL）被认为在这一过程中发挥重要作用。但是，尽管胰岛素抵抗和2型糖尿病时HL水平升高，典型的情况是VLDL向LDL转化减少。LDL颗粒是与表面载脂蛋白B-100相关的胆固醇酯的主要成分。就像VLDL残粒和IDL，LDL的清除主要通过肝LDL受体介导的摄取。胰岛素抵抗与LDL受体减少相关，因此限制了这些颗粒从循环中离开[63,77,80,94,95]。

重要的是，循环LDL能够参与CETP介导的其核心胆固醇酯与VLDL或乳糜微粒中TG交换的过程，导



致富含TG而缺乏胆固醇酯的LDL产生。这种转换在LDL颗粒没有被肝LDL受体有效清除时增加。进而，富含TG的LDL颗粒在LPL或HL作用下脂解产生致密小LDL。正如预期，典型的在胰岛素抵抗或2型糖尿病合并的高TG血症，与致密小LDL的存在强烈相关。此外，有人提出高TG血症时占优势的大VLDL1颗粒，易于与来自HDL的CEs结合，并同样经CETP介导，这些富含胆固醇酯的颗粒优先代谢成致密小LDL[63,96-100]。而且，在2型糖尿病中观察到的HL活性升高在致密小LDL颗粒生成中发挥了重要作用[63,101]。

HDL在结构和功能上与上面讨论的脂蛋白都有相当大的不同。HDL的形成从肝和肠道分泌表面含载脂蛋白A-I的乏胆固醇磷脂盘开始。 细胞内膜或质膜的胆固醇向这些新生颗粒转移是通过转运蛋白——ATP结合盒转运子A1（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1）来进行的。这种转运与胆固醇在卵磷脂胆固醇酰基转移酶（lecithin:cholesterol acyltransferase，LCAT）催化下酯化相偶联，伴随生成的胆固醇酯移动到成熟的HDL3颗粒核心。ApoA-I 通过激活LCAT而介导这一过程。这一过程循环反复，随着ATP结合盒转运子G1 （ATP-binding cassette transporter G1，ABCG1）和BI型清道夫受体（scavenger receptor class B type I，SR-BI）参与的细胞胆固醇向不成熟的HDL颗粒转移，后者逐渐成为富含胆固醇酯的成熟HDL_2。成熟的HDL颗粒能够通过与SR-BI的相互作用将游离的和（或）酯化的胆固醇转移到肝[30,102]。 这种胆固醇从外周组织，特别是从饱含胆固醇的巨噬细胞最终被肝摄取并代谢的可逆转运过程（reverse cholesterol transport，RCT），是HDL最主要的功能[102,103]。载脂蛋白A-Ⅰ的命运还未确定，但已经知道大部分是由肾和肝摄取和降解的。如果CETP介导的核心脂质的交换增加，正如胰岛素抵抗伴血脂紊乱的情况，载脂蛋白A-Ⅰ与来自肝酯酶介导的富含TG的HDL脂解后产生的小HDL的亲和力减低。 这导致载脂蛋白A-Ⅰ与小HDL解离，游离的载脂蛋白A-Ⅰ被肾清除[63,101-103]。

在胰岛素抵抗或2型糖尿病存在时，多种因素导致降低HDL-C和载脂蛋白A-Ⅰ的一致结果。如上面已经讨论过的，这包括餐后脂血症、肝产生过量富含TG的VLDL和LPL介导的脂解作用减低。所有这些异常均导致参与CETP介导的与HDL相互作用的富含TG脂蛋白（TRLs）数量增加。此外，胰岛素抵抗时还有肝脂酶的活性增加，伴随CETP介导的核心脂质交换增加，导致生成的HDL颗粒更小而且数量更少。凡能够参与胆固醇逆转运的HDL颗粒的减少可能在胰岛素抵抗或2型糖尿病相关的血脂紊乱致动脉硬化中起关键作用[87,100-103]。

胰岛素抵抗和2型糖尿病患者血脂紊乱的治疗方法

治疗LDL的合理性

在过去的50年里，流行病学研究、动物模型和临床研究已经明确证实LDL胆固醇升高是心血管疾病发病和死亡的主要危险因素[6,104]。而且已经证实，强化降低LDL胆固醇能够降低心血管风险[105-108]。因此，许多研究者致力于证明从根本上降低心血管疾病危险所需降低LDL胆固醇的合适水平。要牢记的重要一点是，所有个体间没有绝对相同的心血管风险，因此，LDL胆固醇降低的目标值必须根据每个个体绝对危险来调整[6]。当决定LDL胆固醇目标值时，要评价许多已知的心血管危险因素，包括吸烟、高血压（血压≥140/90 mm Hg或正在服用降压药物）、低HDL-C（≤40 mg/dl）、早发心血管疾病家族史 （一级亲属男性<55岁，女性<65岁）和年龄（男性≥45岁，女性≥55岁）。根据这些危险因素，患者可以分为三个危险等级。冠心病或冠心病等危症是高危，这个级别包括已知冠心病或其他动脉粥样硬化性疾病（如外周动脉疾病、腹主动脉瘤和症状性颈动脉疾病）、糖尿病和（或）10年主要冠脉事件Framingham危险评分≥20%。这些患者应该强化降低血脂治疗，LDL胆固醇的目标值应该低于100 mg/dl （表37-2）。第二级患者包括合并2个或2个以上危险因素，10年主要冠脉事件Framingham危险评分10%～20%。他们的治疗目标是次强化，LDL胆固醇应控制到小于130 mg/dl。第三个危险分层为那些没有或仅有一个危险因素，10年主要冠脉事件Framingham危险评分小于10%，他们的LDL胆固醇目标值为小于160 mg/dl。

近来，有一种倾向是将LDL胆固醇降低得越低越好，以获得心血管事件的进一步改善。事实上，NCEP发表的“白皮书”提示，极高危的患者LDL胆固醇的目标值为小于70 mg/dl[109]。 治疗新目标研究（The Treating to New Targets，TNT） 证实，使用阿托伐他汀80mg强化降脂与阿托伐他汀10mg相比，可明显降低主要心血管事件发生率达22%。该项研究结束阿托伐他汀10mg和80mg组平均LDL水平分别为



98.6 mg/dl 和77 mg/dl[108]。另一项研究是，强化降脂降低终点事件研究（The Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering，IDEAL）与TNT设计相似，比较辛伐他汀20mg与阿托伐他汀80mg的作用[110]。虽然IDEAL 研究没有显示大剂量他汀能降低主要终点事件（P=0.07），但大多数二级终点提示大剂量更好，具有统计学意义，因此IDEAL总体支持TNT的结论。还有一项研究，普伐他汀和阿托伐他汀治疗的评价和影响——心肌梗死溶栓研究22（The results of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22，PROVE IT–TIMI 22）[111]同样支持TNT的结果，其中急性冠脉综合征患者平均LDL胆固醇水平降低到62mg/dl与对照组95 mg/dl相比有更好的获益。

此外，TNT研究中，合并代谢综合征与不合并者相比，从强化降低LDL胆固醇中获益相似。虽然如此，在任一治疗组合并代谢综合征的患者其事件发生率均较不合并代谢综合征者更多[112]。此外，其他他汀研究的事后分析也显示了在代谢综合征或"类似代谢综合征"患者中获益[105,113–115]。他汀的临床试验也特意在2型糖尿病患者中进行。例如，在阿托伐他汀糖尿病协作研究（Collaborative Atorvastatin Diabetes Study，CARDS）中，无论治疗前血脂水平高低，阿托伐他汀治疗均导致主要心血管事件发生率显著减少[116]。另一方面，阿托伐他汀预防非胰岛素依赖糖尿病患者的冠心病终点事件研究（the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus，ASPEN）显示，2型糖尿病患者随机接受10mg阿托伐他汀或安慰剂治疗4年，没有证实阿托伐他汀治疗组的心血管死亡的一级复合终点事件有显著意义的降低[117]。

很重要需要指出的是，NCEP ATP Ⅲ 指南并未将代谢综合征患者分类到某个特殊危险类别，其危险是由合并的危险因素数目及是否合并临床心血管

表37-2	国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告:对于糖尿病血脂紊乱的患者规定的血脂治疗目标和思路
目标	
低密度脂蛋白<100 mg/dl；极高危患者理想的目标是<70 mg/dl	
非高密度脂蛋白<130 mg/dl，如果TG≥200 mg/dl	
治疗思路	
启动生活方式干预	
强化治疗血脂以外的其他危险因素（高血压、吸烟、高血糖）	
如果TG≥200 mg/dl，考虑贝特类药物或烟酸（单独应用或与他汀类*合用），使非HDL-C达标	
使用烟酸时要给予相对低剂量（<3g/d）	
如果患者基线LDL胆固醇水平≥130 mg/dl	
许多糖尿病患者（1型或2型）需要在治疗性生活方式变动的基础上使用降低LDL胆固醇的治疗（他汀类为一线选择）	
1型糖尿病患者需要临床判断降LDL胆固醇治疗的强度	
对2型糖尿病患者，一般要在LDL胆固醇达到目标值后再考虑致动脉硬化血脂异常（高TG，低HDL，小LDL）的治疗	
如果患者基线LDL胆固醇水平100 ~ 129 mg/dl	
考虑强化治疗性生活方式改变	
考虑应用降低LDL的药物	
考虑药物治疗，降低TG或升高HDL-C	
控制血脂以外的危险因素	
治疗后患者的LDL胆固醇控制在100 ~ 129 mg/dl	
强化生活方式改变	
如果TG <200 mg/dl，强化降LDL治疗（增加他汀剂量或联合应用胆酸螯合剂）	

*他汀与贝特的联合应用会增加肌病的风险。应该告之患者肌病的症状和体征，并在症状出现后立即报告医生。

HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；NCEP ATP Ⅲ，国家胆固醇教育计划成人治疗组Ⅲ；TG，甘油三酯；TLC，治疗性生活方式改变。

(From Refs. 109 and 121, with permission.)



疾病来决定的。一些代谢综合征患者进入冠心病等危症行列，而另一些不是。但是，“白皮书”将伴有代谢综合征的冠心病患者定义为极高危，因此需要将LDL胆固醇降低到小于 70 mg/dl[109]。再有，尽管NCEP ATP Ⅲ将糖尿病定义为冠心病的等危症，但有几项研究显示2型糖尿病不伴有冠心病的患者10年冠心病的危险性不足20%[118–120]。因此，最好的方法是同时考虑患者所有的危险因素，而不是简单地根据他/她的诊断，如糖尿病、代谢综合征等来考虑。

治疗HDL和TG的合理性

尽管LDL胆固醇在一般人群和糖尿病人群都仍然是冠心病一级预防和二级预防中调脂治疗的一级靶点，但HDL-C和TG也具有非常重要的意义，尤其在高危患者[6]。流行病学和临床试验数据已经清楚的证实，伴随胰岛素抵抗时有TG的升高和HDL-C的降低，无论是否合并2型糖尿病[29,32–45]。在NCEP ATP Ⅲ的定义中，代谢综合征的血脂异常特点是TG水平≥150 mg/dl，HDL-C在男性低于40 mg/dl，女性低于50 mg/dl[121]。此外，NCEP ATP Ⅲ指南指出，如果TG水平中重度升高（200～499 mg/dl），非HDL-C应该作为第二治疗目标。非HDL-C（总胆固醇-HDL-C）被认为是携带脂蛋白的apoB-100的替代标志，因此许多学者认为其是致动脉硬化倾向好的预测指标[122–126]。非HDL-C的目标值为相应危险度人群LDL目标值加30 mg/dl，对大多数2型糖尿病的患者，非HDL-C的靶目标值为低于130 mg/dl[121]。如果TG正常（150～199 mg/dl）或轻度升高（150 mg/dl），那么就应该考虑升高已降低的HDL；但是，NCEP ATP Ⅲ并没有制定HDL的目标值，也没有设立TG的靶目标水平。美国糖尿病协会（ADA）也强调，降低LDL水平至靶目标值是最重要的需要首先考虑的，但提出了不同的方法处理TG和HDL-C（表37-3）。ADA指南推荐了降低TG水平至小于150 mg/dl以及不同性别的HDL-C目标值，即男性HDL-C大于40 mg/dl，女性大于50 mg/dl[127,128]。

在胰岛素抵抗或2型糖尿病患者中，改善HDL水平的理论来自许多流行病学证据，这些研究均显示低HDL-C是心血管发病和死亡的独立危险因素。特别是，这一效应在许多包括大量胰岛素抵抗和2型糖尿病患者的大型临床研究中被观察到[135,136]。著名的苯扎贝特心肌梗死预防研究代谢综合征亚组的事后分析揭示，这些患者心肌梗死发病率的降低与HDL-C和TG水平的显著改善相关[137]。而且，在这个分析中，具有NCEP ATP Ⅲ中提出的强烈代谢综合征特征（如有五项中的四项）的患者获得了心源性死亡降低的获益。更确切的结论需要来自前瞻性临床研究的证据。有一项研究，在退伍军人HDL干预试验（the Veterans Affairs HDL Intervention Trial，VA-HIT）中，吉非贝奇治疗组HDL-C的升高可以预测心血管终点的降低[136]，在胰岛素抵抗伴或不伴2型糖尿病亚组具有最大的获益[138,139]。

与支持HDL-C水平和冠心病发病和死亡呈负相关的证据相反，关于血浆TG水平对冠心病危险的独立效应的数据还有很多争议。部分困难在于TG水平与含致动脉硬化载脂蛋白B的脂蛋白之间密切相关[140,141]，然而，TG水平在观察性研究中未显示能预测冠心病风险[142–144]。在观察性研究中，TG水平还没有显示能够预测冠心病的风险。此外，在几项临床试验中，患者根据TG和HDL-C水平分层，具有最高风

表37-3	美国糖尿病协会对于糖尿病成年人血脂紊乱治疗的目标和建议
治疗目标	
低密度脂蛋白胆固醇	
没有明显冠心病的患者	
一级目标是LDL胆固醇≤100 mg/dl	
无论基线LDL胆固醇水平如何，他汀类治疗均可使40岁以上患者的LDL胆固醇降低30%～40%	
有明显冠心病的患者	
使用他汀类治疗使LDL胆固醇降低30%～40%	
建议：使用高剂量他汀使LDL胆固醇降低至≤70 mg/dl	
降低TG至≤150 mg/dl	
升高HDL-C至≥40 mg/dl，女性考虑升至≥50 mg/dl	
治疗建议	
医学营养治疗	
超重或肥胖患者减体重	
降低饮食中总脂肪（占总热量的30%左右），饱和脂肪酸（<总热量的7%）和反式脂肪酸（极小量）的摄入；胆固醇<200 mg/d	
增加运动	
戒烟	
药物治疗	
他汀类治疗降低LDL胆固醇	
贝特类治疗降低TG、升高HDL-C	
必要时联用他汀和另一种制剂以使血脂达标	

From Ref. 127, with permission.

险的亚组从降低LDL水平从而降低冠心病危险的获益最大[112,115,145]。但是，还没有临床试验证实降低TG与降低冠心病风险之间的独立相关性，包括VA-HIT研究，其TG水平降低了31%[135,136]。

如前所述，无糖尿病者餐后脂血症与冠心病之间的相关性值得重视，但胰岛素抵抗或糖尿病患者还缺乏这方面的证据，或证据说服力不足[52,53]。其中，来自一项横截面研究的数据并不支持2型糖尿病患者餐后脂血症与冠心病患病率相关[61]。另一小型研究提示，2型糖尿病患者餐后小残粒的数量与冠状动脉造影的严重度相关[146]。因此，在推荐患者餐后高脂血症作为胰岛素抵抗和2型糖尿病患者心血管风险的预测因素之前还需要较大规模的前瞻性研究。鉴于此，还由于缺乏简单、临床实用的统一的测定餐后脂血症的方法，可以解释为什么目前还没有餐后高脂血症的治疗指南。

治疗选择

饮食和生活方式调整

临床医生、研究者以及外行人都早已知道，恰当的生活方式干预，包括饮食、锻炼，能减轻体重，因为肥胖是代谢综合征和2型糖尿病的主要危险因素，减轻体重应该可以使有这些问题的个体得以显著获益。事实上，在糖尿病干预计划[147]中，大约6%的体重减轻和每周增加2小时的锻炼，糖耐量受损患者新发2型糖尿病的发生率降低58%。芬兰进行的减轻体重和锻炼的研究也得到了同样的结果[148]。近来，糖尿病患者健康行动研究（Action for Health in Diabetes，AHEAD）是一项对超重和肥胖患者减轻体重和饮食的研究，其1年中期结果报告显示，2型糖尿病患者强化生活方式干预产生具有临床意义的体重减轻[149]。强化干预组受试者的体重平均较最初体重减轻8.6%，心血管适应性改善21%。而与仅仅接受糖尿病支持和教育的受试者相比，干预组受试者用于治疗糖尿病和降低血压的药物的数量均有显著的减少，而且血糖控制明显改善。

除了单纯降低热量的摄入外，改变饮食营养结构的干预可能对心血管疾病和2型糖尿病的危险因素有益。但是关于哪种饮食策略在降低体重同时又降低心血管风险方面是最有效的还有许多争论，既有来自大众报刊又有来自医务界的。Foster等的研究提示，虽然低碳水化合物、高蛋白、高脂肪饮食在6个月中比低热量、高碳水化合物、低脂饮食使体重降低更多，但在1年时两种方式不再有显著差异[150]。与低脂饮食比较，低碳水化合物饮食确实能够减少一些代谢综合征的组分和心血管疾病的风险饮食（血清TG和血清HDL-C），但不改变其他情况（血压、胰岛素敏感性和血清LDL胆固醇）。在一项很相似的研究中，Samaha 等的数据显示，严重肥胖的个体有更高的代谢综合征或糖尿病的发病率，当严格限制碳水化合物饮食较限制热量和脂质饮食时在6个月时减轻体重更多，甚至在调整了体重减轻后，严格限制碳水化合物的受试者其胰岛素敏感性和TG水平还有相对改善[151]。Dansinger 等进行的一项随机试验进一步揭示了不同流行饮食的效果：Atkins、Zone、Weight Watchers和Ornish饮食方案。在1年结束时，不同饮食之间在体重减轻方面没有差异，均降低体重约2kg。重要的是，无论哪种饮食，依从性好的受试者体重减低更好，心血管危险因素改善得也更好[152]。其结论与以往的资料一致，即低碳水化合物饮食升高HDL-C，低饱和脂肪饮食降低LDL胆固醇。与之相反，近来Stanford大学医学院比较了四种减体重饮食（Atkins，Zone，LEARN，and Ornish），12个月时在体重减轻和心血管危险因素降低方面均有统计学意义。Atkins饮食为低碳水化合物饮食，与其他饮食相比，这部分受试者12个月时体重降低更多，而且总体代谢改善更好。但是，关于改变大营养素的组成而不减轻体重是否可以改变心血管危险还需要进一步阐明[153]。

Lichtenstein[154] 考虑了在体重保持不变的情况下不同的饮食大营养素对心血管风险的个体效应。在体重保持不变情况下，用脂肪代替碳水化合物导致TG和VLDL胆固醇水平降低，HDL-C水平升高，总胆固醇/HDL-C比值降低。更早期的研究对有或无糖尿病的患者均已证实高碳水化合物饮食的同样效应[155,156]。另一方面，Chandalia等[157] 的研究显示，增加高碳水化合物饮食中的纤维成分可以减少该饮食对血浆TG和HDL-C水平的作用。近来，饮食效应对血脂和血栓形成活性研究（Diet Effects on Lipids and Thrombogenic Activity，DELTA）证实，对合并血脂紊乱的代谢综合征患者，更高的碳水化合物并增加纤维的饮食与8%的碳水化合物被单不饱和脂肪酸替代的饮食相比，可以中度但显著升高血浆TG水平，轻度但显著降低HDL-C水平[158]。

从上述饮食干预研究中得到的结论必须要有如下考虑：我们不知道我们看到的TG的改变，特别是HDL-C浓度的变化，能否预测心血管危险的改变。事实上，我们是从大型流行病学数据库中推测增高的



TG和降低的HDL-C水平与心血管危险增加相关，这个推测还需要在饮食干预的临床试验中去证实。

药物治疗

在细致讨论特异性药物治疗之前，很重要的是提醒大家，改善2型糖尿病患者的血糖情况可以轻到中度改善糖尿病患者的血脂异常。在血糖控制不佳且合并高TG血症的患者尤其如此，TG降低的程度与血糖改善的幅度相关。伴随理想的血糖控制，治疗性生活方式改变，包括饮食调整、减轻体重、规律锻炼，也应该在药物治疗之前或至少与药物治疗同时开始。血脂紊乱的药物治疗应该与这些生活方式改变同时进行[121,127]。

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂（HMG-CoA） HMG-CoA还原酶抑制剂，或称“他汀类”，是调脂制剂中研究最广泛的一类[159]。这类药物是降低LDL胆固醇浓度最有效的药物，对伴或不伴2型糖尿病的患者均是降低LDL的一线治疗[121,127,160]。有几种药物可以在临床上选择应用，包括洛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀和瑞舒伐他汀。作为同一类药物，它们可以降低LDL胆固醇18%～55%，中度调整HDL-C和TG水平（分别升高5%～15%和降低7%～30%）[121,161]。

他汀类药物通过抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶——胆固醇生物合成的限速酶，获得降低LDL胆固醇的作用。肝胆固醇的降低使得肝LDL受体上调，从而增加了LDL颗粒的清除。 同样有证据显示，他汀类治疗能够降低VLDL水平。在伴血脂紊乱的胰岛素抵抗或2型糖尿病患者，他汀类治疗可以减少富含载脂蛋白B的脂蛋白合成和分泌，这个过程可能伴随或不伴有VLDL和LDL颗粒在循环中清除的增加。再有，一些数据显示，他汀类可以减少VLDL和TG的分泌，但机制不详[121,127,161]。这类药物也可以降低载脂蛋白C-Ⅲ的水平，从而增强脂蛋白颗粒的脂解作用，分析糖尿病阿托伐他汀降脂干预研究（the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention，DALI）的数据显示了这一结果[162]。

许多临床试验数据支持他汀类治疗在合并高胆固醇血症的一般人群和糖尿病人群的心血管一级预防和二级预防中的有效性（表37-4），尽管糖尿病患者的心血管疾病一级预防的证据还比较少[128,159]。而且，他汀类对有或没有糖尿病的个体相对获益相似[160]。CARDS研究是2型糖尿病患者的一级预防研究，共入选2838名患者，证实低剂量阿托伐他汀治疗降低主要心血管事件37%，差异达统计学意义[116]。而且，这一效应不随治疗前胆固醇水平而变；基线LDL胆固醇低于120 mg/dl的患者与治疗前高LDL胆固醇水平的患者有同样的治疗获益。此外，医学研究大会/英国心脏联盟心脏保护研究（The Medical Research Council/British Heart Foundation Heart Protection Study，MRC/BHF HPS）人选了大量2型糖尿病患者，其中约一半没有冠心病或其他阻塞性动脉疾病的证据[163]。辛伐他汀治疗使糖尿病患者的冠脉事件、卒中和再血管化治疗显著降低，无论其是否已经合并阻塞性动脉疾病或其血脂浓度。CARDS研究的结果也类似，MRC/BHF HPS 研究中治疗的益处甚至扩展到基线LDL胆固醇正常（研究者定义为低于116 mg/dl）的受试者。然而，其他包括较多2型糖尿病患者的大型试验并未证实上述发现。如本章前面提到的ASPEN研究，包括了一级预防和二级预防的患者，没有证实阿托伐他汀治疗显著降低一级复合终点[117]。阴性结果可能源于试验设计中的某些特征，也与研究过程中由于治疗指南的改变使得必须改变治疗方案有关。另外，盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏事件试验-降脂治疗分支（Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm，ASCOT-LLA）研究显示，2型糖尿病亚组分析中他汀治疗同样没有显示关于冠心病事件的获益[164]。缺乏获益归因于冠心病事件发生率过低，这部分是由于在一般人群他汀治疗显著获益而使研究提前终止的结果。除此，在非盲法的降压降脂治疗预防心脏事件研究-降脂分支（Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Trial，ALLHAT-LLT）中，普伐他汀治疗对2型糖尿病患者缺乏像其他大型他汀试验中见到的显著获益，被认为是由于在“常规治疗”对照组中使用降脂治疗率高，导致他汀治疗组与对照组间LDL胆固醇水平差异很小[165]。最后，德国糖尿病和透析研究入选2型糖尿病合并终末期肾病患者，使用阿托伐他汀与安慰剂相比没有获得具有统计学意义的获益[166]。那么，他汀类在糖尿病不合并明显心血管疾病的患者中预防心血管疾病发生具有什么样的作用呢？近来，美国心脏病协会和美国糖尿病协会发表联合声明探讨了这一问题。值得注意的是，该建议提出了一个特殊的亚组人群，即基线LDL胆固醇水平不足100mg/dl的患者。对这些患者开始他汀治疗要考虑年龄和心血管风险。特别是，40岁以上的糖尿病患者，至少合并

表 37-4 2型糖尿病患者他汀类治疗的主要安慰剂对照临床研究

试验	n（DM）	他汀，mg/d	随访年	从基线开始的改变，% LDL 胆固醇	TG	HDL-C	心血管事件率* 他汀	安慰剂	RRR，%	RRR P	ARR，%	NNT
二级预防												
4S[113]	202	辛伐他汀 20～40	5.4†	–36	–11	7	22.9	45.4	55	0.002	22.5	4
4S 再分析[114]	483	辛伐他汀20～40	5.4†	–36	–11	6	23.5	37.5	42	0.001	14.0	7
CARE[105]	586	普伐他汀40	5.0‡	–27	–13	4	17.7	20.4	13	NS	2.7	37
LIPID[167]	1077	普伐他汀40	6.0‡	–28	–19	4	19.6	23.4	19	0.11	3.8	26
IFG	940	普伐他汀40	6.0‡				11.8	17.8	36	0.009	6.0	17
HPS[163]	5963	辛伐他汀40	4.8‡	–28	–13	1	9.4	12.6	27	0.0001	4.9	20
一级预防												
ASCOT[164]	2532	阿托伐他汀10	3.3†	–36	–16	2	9.6	11.4	16	NS	1.8	56
CARDS[116]	2838	阿托伐他汀10	3.9†	–31	–17	–9	5.8	9.0	37	0.001	3.2	31
4D[166]	1255	阿托伐他汀20	4.0‡	–42	NA	NA	38	37	8	0.37	—	—

*冠心病死亡或非致死性心肌梗死，除了阿托伐他汀糖尿病协作研究（CARDS），还有不稳定心绞痛和非致死的心脏停搏和德国糖尿病与透析研究（4D）（还有脑卒中）。

†中位随访。

‡平均随访。

获得Ginsberg的允许[161]。2006年版，内分泌协会。

ARR，绝对危险度降低；CHD，冠心病；DM，糖尿病；IFG，空腹血糖受损；NA，不能获得；NNT，预防一个事件需要治疗的数量；NS，没有意义；RRR相对危险度降低。



一种主要心血管危险因素，开始他汀治疗可能是合理的，这应该基于临床的判断[128]。

与他汀类在糖尿病患者中进行的心血管疾病一级预防的研究相比，关于心血管疾病二级预防的研究数据非常丰富强大。The MRC/BHF HPS研究提供的强有力的证据支持辛伐他汀减少糖尿病或已发生阻塞性动脉疾病的患者心血管疾病的风险[163]。普伐他汀对缺血性疾病长期干预研究（Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease，LIPID）的亚组分析进一步支持这一结论，证明了包括卒中在内的心血管事件的减少，入选患者为已确诊冠心病且合并空腹血糖受损或2型糖尿病患者[167]。而且，空腹血糖受损和糖尿病患者绝对风险的降低要优于所有研究人群。这些结果均支持斯堪的纳维亚辛伐他汀存活研究（Scandinavian Simvastatin Survival Study，4S）中空腹血糖受损或糖尿病患者的事后分析[114,168]。4S研究的另一项事后分析证明，基线LDL胆固醇升高伴随HDL-C降低和TG升高的患者，与治疗前单纯LDL升高的患者相比，有更高的冠心病事件危险以及更大的获益[115]。一项分离分析证实，符合NCEP ATPⅢ代谢综合征标准又排除糖尿病的患者有更大的相对风险降低和更大的绝对获益[113]。胆固醇和复发事件研究（The Cholesterol and Recurrent Events，CARE）证明，普伐他汀治疗不但在全部研究人群，而且糖尿病或空腹血糖受损亚组可以在冠心病事件方面获益，研究中后者被定义为空腹血糖水平在110～125 mg/dl之间[105]。最后，TNT研究关于符合NCEP ATP Ⅲ代谢综合征标准又排除糖尿病的患者的事后分析提示，高剂量阿托伐他汀在这组人群中获益增加[112]。

他汀治疗在2型糖尿病伴血脂紊乱患者最大的价值可能在于其与其他调脂药物联合应用的潜力。对2型糖尿病伴心血管疾病的患者，或合并多种控制不良的危险因素的患者（即那些极高危患者），LDL胆固醇水平降低到70 mg/dl 以下应该是合适的目标值[109]。这种非常低的LDL胆固醇水平可以通过增加他汀的剂量或通过联合应用其他药物，如植物固醇和固醇酯、胆酸结合树脂和肠道胆固醇吸收抑制剂。他汀与烟酸或PPAR-γ激动剂联用能明显降低TG并升高HDL-C水平，从而改善胰岛素抵抗和2型糖尿病常影响的所有主要血脂指标[121,127,161]。但是，非常重要的是要认识到，目前尚没有随机、双盲、前瞻性试验来评估联合治疗对心血管疾病的影响。

烟酸 在过去的50年中，烟酸是最强的升高HDL-C的药物。而且，它是唯一能对致动脉粥样硬化脂质谱的所有主要方面均有有益作用的药物，换句话说，烟酸对HDL-C、TG、LDL胆固醇均有作用[170,171]。烟酸的这些作用通过几个主要机制来介导。首先，烟酸与脂肪细胞的G蛋白偶联受体有高度亲和力[172]。烟酸G蛋白偶联受体激活使激素敏感酯酶（hormone-sensitive lipase，HSL）的活性下调，从而减弱脂解作用，导致脂肪酸从脂肪组织中分离增加。然后非酯化脂肪酸（nonesterified fatty acids，NEFAs）的血浆水平降低导致肝富含TG的VLDL生成减少，而后，降低循环TRLs水平。血浆NEFAs和富含TG脂蛋白降低的双重效应导致CETP介导的LDL胆固醇酯与TRLs的TG交换减少，使得LDL颗粒组成从致密小LDL向致动脉硬化作用弱的大而浮LDL颗粒转化。而且HDL颗粒在定量和定性方面在烟酸治疗后发生了良好的转变，使得大HDL颗粒增加和载脂蛋白A-I的分解代谢减少[173,174]。

烟酸有短效和缓释剂型，一般可以升高HDL-C 15%～35%，并伴随TG水平降低20%～35%[121,170]。相比之下，对LDL胆固醇水平仅有适度的影响，降低范围10%～20%。鉴于此，烟酸不推荐作为降低LDL胆固醇的一线治疗药物。但是，对致动脉粥样硬化血脂表型而不伴有LDL升高的患者可以作为单药治疗使用。而对LDL胆固醇升高伴有HDL-C和TG异常的患者，烟酸可以和其他有降低LDL胆固醇更有效的其他药物联用，特别是HMG-CoA还原酶抑制剂。烟酸也可以使脂蛋白（a）的水平降低15%～25%，而且它是唯一可以明显降低这一致动脉硬化脂蛋白的制剂[121]。

不过，只有一项研究，即冠心病药物治疗计划（the Coronary Drug Project，CDP）的研究检测了烟酸单药治疗对心血管事件的作用；研究显示治疗组非致死性复发性心肌梗死和长期总死亡率降低[175]。尽管对脂蛋白有良好效果和良好的试验数据，但烟酸的临床应用受到限制，特别是在合并胰岛素抵抗或2型糖尿病的患者。这在很大程度上是因为关注烟酸与糖耐量异常和高血糖的相关性，特别是高剂量时的反应[171,176]。这种不良反应的基础在于烟酸诱导的胰岛素抵抗影响碳水化合物代谢[177]。如果考虑其抑制脂肪酸从脂肪组织释放的能力，则烟酸诱导的胰岛素抵抗是惊人的。但是，非人类灵长类动物研究显示，烟酸诱导的胰岛素抵抗不伴随血浆脂肪酸水平的变化[178]。例如，CDP研究的事后分析发表了烟酸诱导的胰岛素抵抗与心血管事件的相关性，其中受试者根据基线血糖



状态和治疗第一年血糖的变化分层[179]。结果显示，对所有基线空腹血糖水平的患者，烟酸治疗均降低复发性心肌梗死和冠心病死亡，包括那些符合糖尿病诊断标准的患者。此外，烟酸治疗在空腹血糖或激发1小时后血糖升高最多的患者与血糖升高较少的患者相比也同样获益。CDP研究的另一项事后分析比较了伴或不伴代谢综合征的受试者烟酸对临床结局事件的作用。不过，烟酸治疗后复发性心肌梗死和长期总死亡率的降低在两组相似[180]。

有两项大型前瞻性研究观察了烟酸治疗在2型糖尿病患者中的安全性和有效性[181,182]。这些研究显示，以往血糖控制良好的糖尿病患者在调整了降糖药物后，烟酸治疗过程中能够维持血糖的控制。另一方面，一般经验显示，代谢综合征经常伴发的空腹血糖受损患者在烟酸治疗后可发展到显性糖尿病。此外，还有两项对比烟酸联合他汀治疗与单用他汀治疗有效性的大型临床研究，其中包括代谢综合征伴低HDL/高TG血症患者动脉硬化血栓形成干预和对全球健康结果的影响研究（the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes，AIM-HIGH）和第二项心脏保护研究，即治疗HDL降低对血管事件发生率研究（Heart Protective study2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events，HPS2-THRIVE），该项研究对烟酸和胰岛素抵抗提供关键数据[177]。

总之，烟酸是一种出色的调脂药物，大型二级预防研究已经显示它能够降低心血管事件和死亡率。在代谢综合征和（或）2型糖尿病患者中应用同样显示降低心血管风险；但是，需要密切监测这些患者的血糖[171]。例如，在2型糖尿病患者，可能需要调整降糖药物以保持理想的血糖控制[127]；对代谢综合征患者，烟酸治疗可能导致糖尿病。

胆酸合剂 胆酸螯合剂代表了另一类已在临床应用多年的治疗血脂紊乱的药物[183,184]。在美国，目前仍在临床应用的此类药物包括考来烯胺、考来替泊和考来维仑。这些药物的主要作用是降低LDL胆固醇，通过在肠道结合胆酸来降低胆固醇的肠肝循环。这导致肝胆固醇转换为胆酸合成途径增加，进而降低肝胆固醇含量。肝胆固醇减少使得肝LDL受体上调，反过来降低LDL胆固醇的水平。一般来讲，胆酸螯合剂治疗可以降低LDL胆固醇15%～30%，同时轻度升高HDL-C 3%～5%。在一些病例，这类药物可以增加肝VLDL生成，因此升高血浆TG水平，使得高TG血症恶化。因此，这类药物应避免在严重的高TG血症（TG≥400 mg/dl）患者使用，特别在考虑使用胆酸螯合剂降低合并中度升高的TG水平（TG≥200 mg/dl）患者的LDL时应该引起警惕，如代谢综合征和（或）2型糖尿病患者相当一部分存在这种情况。此外，由于这些药物的胃肠道副作用，胆酸螯合剂应避免在糖尿病合并自主神经功能紊乱和便秘的患者中应用，特别是考来烯胺和考来替泊[121,183,184]。

此外，有一项门诊血脂研究冠心病一级预防试验（The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial，LRC-CPPT）证实了胆酸螯合剂单药治疗的严重高胆固醇血症在心血管终点事件上的益处[185-187]。另外，国家心肺血管研究所2型冠心病干预研究［The National Heart，Lung，and Blood Institute（NHLBI）Type II Coronary Intervention Study］是一项二级预防研究，同样显示考来替胺治疗与高脂蛋白血症患者的血管造影冠心病进展减慢呈正相关[188,189]。但胆酸螯合剂治疗的研究还相对缺乏，特别是在代谢综合征或2型糖尿病患者。这些患者可能共存升高的TG使得胆酸结合树脂在这一人群似乎不是理想的选择。但是，有一项考来替胺治疗2型糖尿病患者的随机双盲交叉的小型研究阐明这个问题[190]。此研究中受试者空腹 LDL胆固醇升高（≥130 mg/dl），血浆TG正常或中度升高（≤150 mg/dl或150～300 mg/dl）。考来替胺治疗在所有受试者结果相似，无论基线TG水平。与安慰剂相比，考来替胺使得LDL胆固醇减低28%，差异达统计学意义。但是，也使TG升高13.5%，尽管没有使受试者达到研究者事先规定的显著升高的TG水平（≥500 mg/dl）。TG的升高与VLDL胆固醇浓度无关，因此提示VLDL体积增加。重要的是，HDL-C水平没有受到TG升高的影响。

近来，金合欢醇X受体（farnesoid X receptor，FXR）调节碳水化合物代谢的临床前研究提高了对胆酸螯合剂降糖效应的兴趣[191]。值得注意的是，在上述研究中，考来替胺治疗使2型糖尿病患者的血糖水平改善，并伴有糖化血红蛋白水平的减低[190]，同样的结果也在近来考来维仑的研究中得到证实[192]。但还需要进一步研究以说明胆酸螯合剂在治疗糖尿病或代谢综合征患者血脂紊乱中的潜在作用。

胆固醇吸收抑制剂 依折麦布是第一个能够使用的一类新型分子，通过选择性抑制内皮细胞刷状缘从肠腔摄取胆固醇，从而干扰胆固醇的吸收。



2002年10月，经过几项研究的评价，包括多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究，均证实10mg依折麦布与安慰剂相比，可以显著降低LDL胆固醇水平[193]，因而依折麦布被美国食品药品监督管理局批准用于高胆固醇血症的治疗。依折麦布降低胆固醇水平的范围为17%～20%[194]。但对TG和HDL-C水平有小的影响，这仅是一些研究的结果，而不是全部研究中达到统计学意义。此外，在非糖尿病患者的研究中证实，依折麦布与他汀类联合治疗较任一单药治疗均能够更大幅度地降低LDL胆固醇和TG水平，更多的升高HDL-C[195,196]。另外，还有一些研究特别是在代谢综合征和（或）2型糖尿病患者中研究了在他汀治疗基础上增加依折麦布的作用[197-199]，其研究结果与非糖尿病患者相似。至今，还没有试验显示依折麦布治疗能降低心血管事件的益处，无论是单药治疗还是联合他汀治疗。

PPARγ激动剂 PPAR-γ是一种蛋白，其作为一个与其他蛋白的异二聚体，使视黄醇类X受体（retinoid X receptor，RXR）结合到基因启动子的特异DNA序列并激活该基因。PPAR-γ主要在肝表达并激活肝血脂和脂蛋白代谢的重要基因[200]。PPAR-γ的自然配体可能是脂肪酸或其衍生物。贝特类药物是PPAR-γ的激动剂，其中两种——吉非贝奇和非诺贝特在美国可以使用。典型的贝特类治疗可以降低TG 35%～50%，升高HDL-C 10%～20%，而且对基线极其异常者可能有更大幅度的改变[201,202]。已有三项主要的以心血管事件为主要终点的贝特类单药治疗研究，包括了一些代谢综合征和（或）2型糖尿病的患者。赫尔辛基心脏研究（Helsinki Heart Study，HHS）是一项高胆固醇血症患者的一级预防研究，应用吉非贝奇治疗与HDL-C升高、总胆固醇、LDL胆固醇和非HDL-C降低相关，总心血管事件降低35%[203]。并在HHS研究中，有很小一组2型糖尿病患者，从吉非贝奇治疗获得了同样的相对收益[204]。此外，LDL胆固醇/HDL-C比值较高（≥5）和较高TG水平（≥200 mg/dl）的患者有更高的事件发生率，也从贝特类治疗获得了最大的收益[145]。第二项研究即VA-HIT研究是一项二级预防研究，入选患者为男性，具有“正常”LDL胆固醇水平（112 mg/dl）、中度升高的TG水平（160 mg/dl）和非常低的HDL-C水平（32 mg/dl）。结果显示，吉非贝奇治疗组HDL-C升高7%，TG水平降低31%，心肌梗死或冠心病死亡降低22%[205]。值得注意的是，大约25%受试者合并2型糖尿病，他们有明显升高的心血管事件率，但相对获益相等[138]。重要的是，VA-HIT中大约25%的受试者符合研究定义的胰岛素抵抗的标准，即通过稳态模型评价（homeostasis model assessment，HOMA），伴或不伴糖尿病；这组患者有最高的心血管事件率，从贝特类治疗中的获益也最大[139]。虽然这些研究支持使用吉非贝奇治疗，尤其是在代谢综合征或2型糖尿病患者，但实际应用受限，因为这些患者大多数已经在使用他汀类治疗，二者合并使用时，吉非贝奇增加他汀相关的肌炎风险。

针对后一个问题，人们对糖尿病患者应用非诺贝特干预降低事件研究（the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes ，FIELD）的结果充满了期望，因为药代动力学研究显示，非诺贝特可以与他汀联用而不增加肌炎的危险[206]。FIELD采用单药治疗，入选2型糖尿病患者，可以是一级或二级预防，其中80%为一级预防[120]。遗憾的是，与安慰剂相比，非诺贝特没有显著降低冠心病一级终点的风险（包括冠心病死亡和非致死性心肌梗死）；虽然非致死性心肌梗死减少，但冠心病死亡率没有改变。此外，对拓展终点事件范围的后续分析显示，非诺贝特治疗组显著降低终点事件，但降低的程度为中度，没有接近吉非贝奇的获益水平。不过，FIELD研究中的一个潜在的混杂因素是他汀治疗不匹配，在研究结束时，安慰剂组接近40%的患者曾接受他汀治疗，而非诺贝特组仅有20%。但是，我们总体上还留有这样一个疑问：即吉非贝奇较非诺贝特显著升高血清他汀水平，因此非诺贝特与他汀联用发生肌病的风险较低[207,208]。不过，吉非贝奇单药治疗在代谢综合征和（或）2型糖尿病患者已证实有效，而非诺贝特还没有显示同样的获益。

调脂药物联合治疗 有关代谢综合征和2型糖尿病患者联合降脂治疗的临床试验已发表了大量的文章，包括他汀和烟酸的研究[209,210]、他汀和依折麦布的研究[197-199]、他汀和胆酸螯合剂的研究[211]以及他汀和贝特类的研究[212,213]。但是，还没有关于联合治疗降低心血管事件的大型随机双盲临床试验数据。除此，高密度脂蛋白动脉粥样硬化治疗研究（The HDL Atherosclerosis Treatment Study，HATS）[214] 和降低胆固醇治疗对动脉生物学的作用研究（the Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol，ARBITER2）[215] 显示，他汀加烟酸治疗对动脉粥样硬化进展的益处，但是HATS没有比较联合治疗与单用他汀的效果，而 ARBITER 2

是一个小型研究，对于直接比较联合治疗和单用他汀没有统计学效力。一些心血管终点事件研究正在进行中，包括AIM-HIGH 和HPS2-THRIVE两项研究，比较了烟酸和他汀类连用与单用他汀的作用，主要是关于降低终点事件。此外，Vytorin有效性国际试验（Improved Reduction of Outcomes：Vytorin Efficacy International Trial，IMPROVE IT），比较了依折麦布加他汀与单用他汀的作用。还有，控制糖尿病患者心血管风险研究（the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes，ACCORD），比较非诺贝特加他汀与单用他汀的作用。不过，在这些研究结果出台前，在他汀类联合其他任何制剂治疗时必须知道，改变血脂水平并不一定转化为改善心血管终点事件。

（王鸿懿　译）

参考文献

1. Kylin E: Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperuika" miesyndrom. *Zentralbl Innere Med* 1923;44:105–127.
2. Vague J: The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20–34.
3. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
4. Alberti KGMM, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diab Med* 1998;15:539–553.
5. Balkau B, Charles MA, for the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999;16:442–443.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation, and treatment of high cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
7. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes: The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28: 2289–2304.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
9. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH: Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;10:2444–2449.
10. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676–2681.
11. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al.: Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403–414.
12. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM: NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210–1214.
13. Sundström J, Vallhagen E, Riserus U, et al.: Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care* 2006;29:1673.
14. Nathan DM: Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676–1685.
15. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD: Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *JAMA* 1998;280:140–146.
16. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
17. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL: Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:707–712.
18. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, et al.: Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1374–1379.
19. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
20. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993; 44:121–131.
21. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–1428.
22. Reaven GM: The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clinical Nutr* 2006;83:1237–1247.
23. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
24. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364–376.
25. Grundy SM, Brewer HB, Jr, Cleeman JI, et al.: Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109: 433–438.
26. Hanley AJ, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, et al.: Identification of subjects with insulin resistance and B-cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003;52:2740–2747.
27. Alexander CM, Landsman PB, Grundy SM: Metabolic syndrome and hyperglycemia: congruence and divergence. *Am J Cardiol* 2006;98:982–985.
28. Binnert C, Genoud M, and Seematter G: Glucose-induced insulin secretion in dyslipidemic and normolipidemic patients with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2005;28:1225–1227.
29. Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L: Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990;10: 223–231.
30. Chahil TJ, Ginsberg GN: Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:491–510.
31. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Krauss RM: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917–1921.
32. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263:2893–2898.
33. Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PWF: Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham Offspring Study. *Metabolism* 1996;45:1267–1272.
34. Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa M: Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes. A 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 1998;21:1861–1869.
35. Howard BV, Mayer-Davis EJ, Goff D, et al.: Relationships between insulin resistance and lipoproteins in nondiabetic African Americans, Hispanics, and non-Hispanic whites: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Metabolism* 1998;47: 1174–1179.
36. Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET: Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. *Diabetes Care* 1998;21:1258–1265.
37. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, et al.: Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898–2904.



38. Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP: Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167–1172.
39. Resnick HE, Harris MI, Brock DB, Harris TB: American Diabetes Association diabetes dagnostic criteria, advancing age, and cardiovascular disease risk profiles. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2000;23:176–180.
40. Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Otvos JD: Insulin resistance and adiposity influence lipoprotein size and subclass concentrations. Results from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Metabolism* 2005;54:264–270.
41. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, et al.: Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:562–568.
42. Haffner SM: Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. Am J Cardiol 2002;90:55i–61i.
43. Haffner SM, Mykkanen L, and Festa A: Insulin-resistant subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;101:975–980.
44. Goff DC Jr, D'Agostino RB Jr, Haffner SM, Saad MF, Wagenknecht LE: Lipoprotein concentrations and carotid atherosclerosis by diabetes status: results from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2000;23:1006–1011.
45. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW.F, et al.: Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: The Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med* 1998;128:524–533.
46. Haffner SM, Miettinen H, and Stern MP: Relatively more atherogenic coronary heart disease risk factors in prediabetic women than in prediabetic men. *Diabetologia* 1997;40:711–717.
47. Haffner SM, Mykkanen L, and Stern MP: Greater effect of diabetes on LDL size in women than in men. *Diabetes Care* 1994;17: 1164–1171.
48. Haffner SM: The prediabetic problem: development of non-insulin-dependent diabetes mellitus and related abnormalities. *J Diabetes Complications* 1997;11:69–76.
49. Festa A, Williams K, Hanley AJ, et al.: Nuclear magnetic resonance lipoprotein abnormalities in prediabetic subjects in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2005;111: 3465–3472.
50. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, et al.: Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003;52:453–462.
51. Taskinen MR: Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003;46:733–749.
52. Ginsberg HN, Illingworth DR: Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with diabetes. *Am J Cardiol* 2001;88:9H–15H.
53. Tomkin GH, Owens D: Abnormalities in Apo B-containing lipoproteins in diabetes and atherosclerosis. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:27–43.
54. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF: Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B48 containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26: 1357–1363.
55. Annuzzi G, De Natale C, Iovine C, et al.: Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2397.
56. Chen Y-D, Swami S, Skowronski R, et al.: Differences in postprandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:172–177.
57. Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY, et al.: Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:320–324.
58. Rivellese AA, De Natale C, Di Marino L, et al.: Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2153–2159.
59. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, et al.: Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women. *Arteriosc Thromb Vasc Biol* 1995;15:1829–1838.
60. Sharret AR, Chambless LE, Heiss G, Paton CC, Patsch W: Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid artery atherosclerosis in middle-aged men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:2122–2129.
61. Syvanne M, Hilden H, Taskinen M-R: Abnormal metabolism of postprandial lipoproteins in patients with non–insulin-dependent diabetes mellitus is not related to coronary artery disease. *J Lipid Res* 1994;35:15–26.
62. Gotto Jr AM, Pownall HJ, Havel RJ: Introduction to the plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986;128:3–41.
63. Ginsberg HN: Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:503–519.
64. Havel RJ: Lipid transport function of lipoproteins in blood plasma. *Am J Physiol* 1987;253:E1–E5.
65. de Man FH, Cabezas MC, Van Barlingen HHJJ, ErkelensDW, De Bruin TWA: Triglyceride-rich lipoproteins in non–insulin dependent diabetes mellitus: post-prandial metabolism and relation to premature atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 1996;26:89–108.
66. Phillips C, Bennett A, Anderton K: Intestinal rather than hepatic microsomal triglyceride transfer protein as a cause of postprandial dyslipidemia in diabetes. *Metabolism* 2002;51:847–852.
67. Phillips C, Owens D, Collins P, Tomkin GH: Microsomal triglyceride transfer protein: does insulin resistance play a role in the regulation of chylomicron assembly? *Atherosclerosis* 2002;160:355–360.
68. Haidari M, Leung N, Mahbub F: Fasting and postprandial overproduction of intestinally derived lipoproteins in an animal model of insulin resistance. *J Biol Chem* 2002;277:31646–31655.
69. Federico LM, Naples M, Taylor D, Adeli K: Intestinal insulin resistance and aberrant production of apolipoprotein B48 lipoproteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia. Evidence foir activation of protein tyrosine phosphatase-1B, extracellular signal–related kinase and sterol regulatory element-binding protein-1c in the fructose-fed hamster. *Diabetes* 2006;55:1316–1326.
70. Guo Q, Avramoglu RK, Adeli K: Intestinal assembly and secretion of highly dense/lipid-poor apolipoprotein B48-containing lipoprotein particles in the fasting state: evidence for induction by insulin resistance and exogenous fatty acids. *Metabolism* 2005;54:689–697.
71. Lewis GF, Uffelman K, Naples M: Intestinal lipoprotein overproduction, a newly recognized component of insulin resistance, is ameliorated by the insulin sensitizer rosiglitazone: studies in the fructose-fed syrian golden hamster. *Endocrinology* 2005;146: 247–255.
72. Leung N, Naples M, Uffelman K: Rosiglitazone improves intestinal lipoprotein overproduction in the fat-fed syrian golden hamster, and animal model of nutritionally-induced insulin resistance. *Atherosclerosis* 2004;174:235–241.
73. Hogue J-C, Lamarche B, Trembley AJ, et al.: Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48 containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2007;48:1336–1342.
74. Phillips C, Mullan K, Owens D, Tomkin GH: Intestinal microsomal triglyceride transfer protein in type 2 diabetic and non-diabetic subjects: the relationship to triglyceride-rich postprandial lipoprotein composition. *Atherosclerosis* 2006;187:57–64.
75. Lally S, Tan CY, Owens D, Tomkin GH: Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-Like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8 and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia* 2006;49:1008–1016.
76. Golderg IJ: Clinical review 124, diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:965–971.
77. Mahley RW, Ji ZS: Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein. *J Lipid Res* 1999;40:1–16.
78. Cohn JS, Patterson BW, Uffelman KD, Davignon J, Steiner G: Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3949–3955.



79. Nagashima K, Lopez C, Donovan D, et al.: Effects of the PPAR agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:1323–1332.
80. Ginsberg HN, Zhang Y-L, Hernandez-Ono A: Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005;36:232–240.
81. Krauss RM: Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol* 1998;81:13B–17B.
82. Fisher EA, Ginsberg HN: Complexity in the secretory pathway: the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Biol Chem* 2002;277:17377–17380.
83. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K: Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 2006;368:1–19.
84. Adiels M, Boren J, Caslake MJ, et al.: Overproduction of VDLD1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 1697–1703.
85. Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Boren J: Diabetic dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:238–246.
86. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al.: Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004;306:457–461.
87. Ginsberg HN, Zhang Y-L, Hernandez-Ono A: A metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. *Obesity* 2006;14:41S–49S.
88. Ginsberg HN, Yu Y-H: Adipocyte signaling and lipid homeostasis. Sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005;96:1042–1052.
89. Zhang Y-L, Hernandez-Ono A, Ko C, Yasunaga K, Huang L-S, Ginsberg HN: Regulation of hepatic apolipoprotein B-lipoprotein assembly and secretion by the availability of fatty acids: 1: differential effects of delivering fatty acids via albumin or remnant-like emulsion particles. *J Biol Chem* 2004;279: 19362–19374.
90. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G: Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very-low-density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 1995;95:158–166.
91. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL: Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000;6:77–86.
92. Zhang YL, Hernandez-Ono A, Siri P, et al.: Aberrant hepatic expression of PPARgamma2 stimulates hepatic lipogenesis in a mouse model of obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hepatic steatosis. *J Biol Chem* 2006;281:37603–37615.
93. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoprotein in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005;115:1139–1142.
94. Jong MC, Hofker MH, Havekes LM: Role of ApoCs in lipoprotein metabolism. Functional differences betwen ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:472–484.
95. Shachter NS: Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:297–304.
96. Krauss RM, Siri PW: Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein. *Endocrinol Metab Clinic North Am* 2004;33:405–415.
97. Guerin M, Le Goff W, Lassel TS, et al.: Proatherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL, and dense LDL in type 2 diabetes. Impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:282–288.
98. Tan KC, Cooper MB, Ling KL, et al.: Fasting and posptrandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridaemia: the involvement of insulin, insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis* 1995;113:273–287.
99. Jones RJ, Owens D, Brennan C, Collins PB, Johnson A, Tomkin GH: Increased esterification of cholesterol and transfer of cholesteryl ester to apo B-containing lipoproteins in Type 2 diabetes: relationship to serum lipoproteins A-I and A-II. *Atherosclerosis* 1996;119:151–157.
100. Riemens S, van Tol A, Sluiter W, Dullaart R: Elevated plasma cholesteryl ester transfer in NIDDM: relationships with apolipoprotein B-containing lipoproteins and phospholipid transfer protein. *Atherosclerosis* 1998;140:71–79.
101. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, et al.: Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J Lipid Res* 2003;44:1279–1286.
102. Lewis GF, Radar DJ: New insights into the regulation of HDL. Metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221–1232.
103. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP: Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest* 2003;33:1051–1069.
104. The Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1998;148:36–69.
105. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513–2519.
106. Pedersen TR, Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
107. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
108. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
109. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
110. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
111. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
112. Deedwania P, Barter P, Carmena R, for theTreating to New Targets Investigators: Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the treating to New Targets Study. *Lancet* 2006;368:919–928.
113. Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome. Subgroup Analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 2004;27:1735–1740.
114. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159:2661–2667.
115. Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J: Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. *Circulation* 2001;104:3046–3051.
116. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
117. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiobascular end points in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1478–1485.
118. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL: Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004;109: 855–860.



119. Evans JMM, Wang J, Morris AD: Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939–942.
120. Keech A, Simes RJ, Barter P: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
121. National Cholesterol Education Program Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
122. Xydakis AM, Ballantyne CM: Role of non-high-density lipoprotein cholesterol in prevention of cardiovascular disease: updated evidence from clinical trials. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:503–509.
123. Grundy SM: Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002;106:2526–2529.
124. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM: Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375–3383.
125. Jiang R, Schulze MB, Li T: Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1991–1997.
126. Schulze MB, Shai I, Manson JE: Joint role of non-HDL cholesterol and glycated haemoglobin in predicting future coronary heart disease events among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:2129–2136.
127. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:S4–S41.
128. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162–172.
129. Turner RC, Millns H, Neil HA.W, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316:823–828.
130. Drexel H, Aczel S, Marte T, et al.: Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes Care* 2005;28:101–107.
131. Boden WE: High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: Assessing the Data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000;86: 19L-22L.
132. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8–15.
133. Gotto AM Jr: High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:S33–S42.
134. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y: Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:20.
135. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al.: Alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;260:641–651.
136. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al.: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285: 1585–1591.
137. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko V, Behar S: Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2005;165:1154–1160.
138. Rubins Bloomfield H, Robins SJ, Collins D, et al.: Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2002;162:2597–2604.
139. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, et al.: Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. *Diabetes Care* 2003;26:1513–1517.
140. Tkac I, Kimball BP, Lewis G, et al.: The severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus is related to the number of circulating triglyceride-rich lipoprotein particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3633–3638.
141. Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C: Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III-2–III-7.
142. Hokanson JE, Austin MA: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213–219.
143. Fuller JH, Stevens LK, Wang S-L, and the WHO Multinational Study Group: Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity. The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44:S54–S64.
144. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al.: Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 265,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458.
145. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al.: Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992;85:37–45.
146. Mero N, Malmstrom R, Steiner G, Taskinen M-R, Syvanne M: Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48- and B-100–containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;150:167–177.
147. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
148. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350.
149. The Look AHEAD Research Group: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1374–1383.
150. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO: A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med 2003;348:2082–2090.
151. Samaha FF, Iqbal N, Seshadari P, et al.: A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074–2081.
152. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL: Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:43–53.
153. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al.: Comparison of the Atkins, Zone, Ornish and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. The A to Z Weight Loss Study: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:969–977.
154. Lichtenstein AH: Thematic review series: patient-oriented research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein patterns. *J Lipid Res* 2006;47:1661–1667.
155. Garg A, Grundy SM, Koffler M: Effect of high carbohydrate intake on hyperglycemia, islet function, and plasma lipoproteins in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:1572–1580.
156. Grundy SM, Nix D, Whelan MF, Franklin L: Comparison of three cholesterol-lowering diets in normolipidemic men. *JAMA* 1986;256:2351–2355.
157. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ: Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1392–1398.
158. Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, et al.: Comparison of monounsaturated fat versus carbohydrate as replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial state. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1611–1620.
159. Baigent C, Keech A, Kearney PM, for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and Safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
160. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al.: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive Summary. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.



161. Ginsberg HN: Efficacy and mechanism of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:383–392.
162. Dallinga-Thie GM, Berk-Planken II, Bootsma AH, Jansen H, Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study Group: Atorvastatin decreases apolipoprotein C-III in apolipoprotein B-containing lipoprotein and HDL in type 2 diabetes: a potential mechanism to lower plasma triglycerides. *Diabetes Care* 2004;27:1358–1364.
163. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes. *Lancet* 2005;361:2005–2016.
164. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, for the ASCOT Investigators: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151–1157.
165. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002;288:2998–3007.
166. Wanner C, Krane V, Marz W, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
167. Keech A, Colquhoun D, Best J, et al.: Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26:2713–2721.
168. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614–620.
169. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
170. Carlson LA: Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 2005;258:94–114.
171. Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L: Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin* 2005;21:665–682.
172. Karpe F, Frayn KN: The nicotinic acid receptor—a new mechanism for an old drug. *Lancet* 2004;363:1892–1894.
173. Blum CB, Levy RI, Eisenberg S, Hall M, Goebel RH, Berman M: High-density lipoprotein metabolism in man. *J Clin Invest* 1977;60:795–807.
174. Sheperd J, Packard CJ, Patsch JR, Gotto AM Jr, Taunton DO: Effects of nicotinic acid therapy on plasma high-density lipoprotein subfraction distribution and composition and on apolipoprotein A metabolism. *J Clin Invest* 1979;63:858–867.
175. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al.: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
176. Haffner SM, Goldberg RB: New strategies for the treatment of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2002;25:1237–1239.
177. Ginsberg HN: Niacin in the metabolic syndrome: more risk than benefit? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:300–301.
178. Kahn SE, McCulloch DK, Schwartz MW, et al.: Effect of insulin resistance and hyperglycemia on proinsulin release in a primate model of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:192–197.
179. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, McGovern ME: Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005;95:254–257.
180. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME: Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006;97:477–479.
181. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al.: Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *JAMA* 2000;284:1263–1270.
182. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al.: Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002;162:1568–1576.
183. Ast M, Frishman WH: Bile acid sequestrants. *J Clin Pharmacol* 1990;30:99–106.
184. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al.: Colesevelam hydrochloride (Cholestagel). A new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 1999;159:1893–1900.
185. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351–364.
186. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365–374.
187. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA: High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986;74:1217–1225.
188. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, et al.: Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis. Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;69:313–324.
189. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, et al.: The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;69:325–337.
190. Garg A, Grundy SM: Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med* 1994;121:416–422.
191. Staels B, Kuipers F: Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007;67:1383–1392.
192. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SI, et al.: Results of the glucose-lowering effect of WelChol Study (GLOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colesevelam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007;29:74–83.
193. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF: Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1092–1097.
194. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA: Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001;23:1209–1230.
195. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al.: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125–2134.
196. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo a, et al.: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409–2415.
197. Denke M, Pearson T, McBride P, et al.: Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL cholesterol goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006;3:93–102.
198. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, et al.: Ezetimibe/Simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: The VYTAL Study. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1579–1588.
199. Simons L, Tonkon M, Masana L, et al.: Effects of ezetimibe added to on-going statin therapy on the lipid profile of hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1437–1445.
200. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart J-C: Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088–2093.
201. Fruchart J-C, Brewer HB Jr, Leitersdorf E: Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. Fibrate Consensus Group. *Am J Cardiol* 1998;81:912–917.
202. Rader DJ, Haffner SM: Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1999;83:30F–35F.
203. Frick MH, Elo MO, Haapa K,et al.: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–1245.



204. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al.: Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820–825.
205. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.: Gemifibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesteroal Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410–418.
206. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR, National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force: Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association statin safety assessent task force. *Am J Cardiol* 2006;97: 89C–94C.
207. Rosenson RS: Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004;116:408–416.
208. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA: Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99: 3C–18C.
209. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, et al.: Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol* 2004;93:307–312.
210. Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, et al.: Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998;82:737–743.
211. Bays HE, Davidson M, Jones MR, Abby SL: Effects of colesevelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2006;97:1198–1205.
212. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al.: Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–468.
213. Athyros VG, Papageorgious AA, Athyrou V, et al.: Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care* 2002;25:1198–1202.
214. Brown BG, Zhao X-Q, Chait A, et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
215. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al.: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–3517.

第 38 章

特殊患者人群：女性和老年患者

Carl J. Lavie 和 Nanette K. Wenger

引言

虽然美国女性和老年患者中心血管病（cardiovascular disease，CVD）是导致发病和死亡的主要原因，但预防策略且包括血脂评估和治疗在这些人群中似乎应用不够[1-3]。我们复习了流行病学和血脂干预试验的证据，且这些证据表明在女性和老年患者中血脂评估和有力干预的重要性，特别是他汀治疗。

女性

背景资料

在美国和世界上，CVD是女性死亡的主要原因，几乎占所有死亡原因的三分之一[2,4]。尽管许多国家（包括美国）在过去的20年间，每年死于CVD的女性比男性多，但临床医生和公众在很大程度上仍未认识到这一事实。通常，女性患者的癌症，特别是乳腺癌，是她们健康的主要威胁。然而，每年女性CVD的死亡率是所有癌症死亡率的2倍，几乎2名女性中有1名会死于CVD，而30名女性中只有1名死于乳腺癌[2,4]。

有相当多的证据表明，血脂异常包括总胆固醇（total cholesterol，TC）和低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇水平的升高[2]，其在女性中可以增加CVD风险[2,3]，尽管这些关系在老年女性中并不突出[2,5]。相反，高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇水平降低和甘油三酯（triglycerides，TGs）水平升高在年轻和老年女性中风险类似，这些血脂成分在女性中似乎是冠心病（coronary heart disease，CHD）事件和死亡的独立危险因素，尽管在老年男性中并非如此[2,5]。除了这些证据，来自几个比较性别的研究资料显示，男性比女性监测血脂次数更多，男性血脂异常治疗更积极，从而使男性LDL胆固醇水平较低[2,6]。其中，入选心脏和雌激素/孕激素替代研究（the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study，HERS，1993）的女性中，所有女性均已确诊冠心病，有63%不能达到国家胆固醇教育计划成人治疗组Ⅰ（the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅰ，NCEP ATP Ⅰ）1988年制定的LDL胆固醇<130 mg/dl的目标值，91%不能达到NCEP ATP Ⅱ（1993） LDL胆固醇<100 mg/dl的目标值[7]。而在稳定型冠心病的患者中（1994—1997），31%的男性和仅12%的女性达到LDL胆固醇<100 mg/dl的目标值[8]。此外，在最近的女性缺血综合征评价（Women's Ischemia Syndrome Evaluation，WISE）研究中，从1996—2003年入选的伴有胸痛或无创性检查证实心肌缺血的女性中，只有24%达到LDL胆固醇的目标值[9]。这些研究和其他研究证明了高危女性中整体血脂异

常的不太积极的治疗，包括已确诊冠心病的女性[2-4]。

指南

关于女性冠心病的预防，基于证据修订的NCEP ATP Ⅲ[10]和美国心脏协会（American Heart Association，AHA）的指南中，其新推荐可能影响女性血脂异常的治疗并增加需强化血脂治疗女性的人数。然而NCEP ATP Ⅱ指南推测在女性冠心病预防中绝经期激素治疗（hormone therapy，HT）对降脂的益处[11]，但NCEP ATP Ⅲ并未建议HT，并推荐在男性和女性的一级预防和二级预防中采用相同的治疗方法[10,12]。然而，考虑到冠心病临床证据的出现在女性中要比男性晚10～15年，NCEP ATP Ⅲ对于不同性别有不同年龄切点；女性55岁和男性45岁是一个危险因素，冠心病发病年龄在女性低于65岁，男性低于55岁即为早发冠心病的家族史[12]。另外，和2004年AHA女性预防指南相比[13]，2007年AHA更新的指南推荐女性患者一般危险分层的方案，将她们分为高风险组、风险组和最优风险组（表38-1）[4]。此外，2007年，AHA更新的指南强调女性平均终生冠心病的极高风险（基本占1/2），而不是采用Framingham全球危险评分和新的Reyndds危险评分（这两个评分系统将40%～50%的中危组女性再次分类至较高危险或较低危险组）[14]，该两种评分系统强调相对短期（10年）的主要冠心病事件风险[4,14,15]。上述指南中的这些改变将有助于更多女性接受更积极的预防治疗，包括更有力的血脂干预。

表38-1	女性心血管疾病危险因素的分类
风险状况	标准
高风险组	已确诊的冠心病 脑血管病 周围动脉疾病 腹主动脉瘤 终末期肾病或慢性肾病 糖尿病 10年Framingham全球心血管病风险>20%*
风险组	≥1个CVD的主要危险因素，包括： 吸烟 不良饮食习惯 缺乏体力活动 肥胖，特别是中心性肥胖 早发CVD家族史（CVD发生在男性亲属<55岁，女性亲属<65岁） 高血压 血脂异常 亚临床血管疾病的证据（如冠状动脉钙化） 代谢综合征 运动平板试验中运动耐量下降和（或）终止运动后心率恢复异常
最优风险组	Framingham全球心血管病风险<10%和无危险因素的健康生活方式

*或基于另一个适用于人群的可用来评价全球风险的标准是高危。
（Reproduced Ref. 4, with permission.）
CVD，心血管疾病。

血脂管理的非药物治疗

女性患者中治疗性生活方式改变（therapeutic lifestyle changes，TLCs）是最佳血脂异常管理的需要，包括饮食改变、体力活动、增加运动和戒烟，所有这些措施都能减少总的心血管病危险因素，从而减少冠心病[1,2,4]。例如，在护士健康研究的84 129名女性中，82%的冠心病事件是由于未遵从生活方式指南[16]。烟草使用是女性血脂异常和冠心病中重要的可预防原因[1]。烟草消费与HDL胆固醇水平呈负相关，而与TC、LDL胆固醇及TG水平呈正相关。尽管临床研究支持饮食和运动在减轻血脂异常中的益处，但在HDL胆固醇降低和LDL胆固醇中度升高的180名绝经后女性和197名男性的研究中，如果没有有氧运动训练，无论在男性还是女性中，AHA第二步饮食控制并不能显著降低LDL胆固醇水平[17]。我们现在强调适量饮酒在预防心脏病中的潜在益处，认识到饮酒是一把“锋利的双刃剑”[18]。女性适量（例如，每天一到二杯）饮酒可以增加HDL胆固醇水平并可能有心脏保护作用，但因为其他原因（例如，乳腺癌、肝病和酒精中毒风险的增加），很难向非饮酒者常规推荐规律的饮酒。2007年AHA女性预防指南建议女性每天限制酒精摄入在一杯[4]。最后，除饱和脂肪酸、反式脂肪酸及胆固醇的饮食控制、有氧运动训练、戒烟和可能的少量饮酒以外，NCEP ATP Ⅲ推荐饮食中包括植物甾醇/甾烷醇（2g/d）和可溶性纤维（10～25g/d）[1,4,12]。有些研究报道提出，大豆或大豆蛋白的摄入，特别是作为动物蛋白的替代物，在女性血脂改善中有微小但有时具有显著统计学差异[1,19]。

我们已经发表了心脏康复和运动训练（cardiac rehabilitation and exercise training，CRET）益处的多项研究结果，其中包括这种治疗对女性[20-22]和老年人[23]的影响。尽管我们的研究表明对患有冠心病的女性，特别是老年女性，TC、LDL胆固醇和HDL胆固醇水平在统计学上都较男性为高，但随着二级预防



TLCs的CRET开展，通常男性和女性在大多数冠心病危险因素方面具有相似的统计学改善[20,21]。随着心脏康复和运动训练，这些患者平均TC降低5%，TGs降低15%，HDL胆固醇升高16%，LDL胆固醇降低3%，LDL胆固醇/HDL胆固醇降低8%，其他冠心病危险因素也有明显改善，例如估计运动耐量（135%）、代谢综合征患病率（-37%）、体重质量指数（body mass index，BMI）和身体脂肪百分比（分别为-1.5%和-5%）、炎症［C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）-40%］和许多其他因素（自主神经功能，血液黏度和流变学、不良心理因素和整体生活质量）[20-22,24]。这些数据增强了2007年AHA女性指南对心脏康复和运动训练的推荐。

绝经期激素治疗

激素治疗（hormone therapy，HT）多组分的确切作用及其在女性血脂异常及冠心病预防中起的作用，始终存在较大争议[1]。大多数应用雌激素治疗（estrogen therapy，ET）的流行病学研究一致表明，接受HT的女性冠心病的发生率减少[1]。然而，两项二级预防随机对照试验和一项一级预防研究并不支持HT的益处[1,25-27]。其中，HERS[25]是一项使用结合雌激素（conjugated equine estrogen，CEE）和甲羟孕酮（medroxyprogesterone acetate，MPA）的大规模随机对照试验，在2763名已确诊冠心病的患者中并未显示HT对非致死性心肌梗死（myocardial infarction，MI）或冠心病死亡的益处。另一项试验是，雌激素替代和动脉粥样硬化（Estrogen Replacement and Atherosclerosis，ERA）试验[26]也报告，在3年的随访中，不论单用雌激素还是合用甲羟孕酮在动脉粥样硬化进展中亦无益处。此外，妇女健康倡议（Women's Health Initiative，WHI）一级预防试验[27]表明，雌激素和孕激素治疗可能和早期冠心病事件的增加有关，尽管在这项研究中，冠心病事件发生的绝对数量非常低。不过，无对照雌激素和雌激素加孕激素治疗会增加卒中和静脉血栓栓塞风险[1]。HT开始的年龄对相对风险/效益比非常重要。在最近来自WHI的分析中，临近女性绝经期开始HT，冠心病发生率和死亡率较低，尽管不论绝经年限，卒中的风险是升高的[28]。

而且，HT的激素组分、结构和给药途径可能会对心血管病风险产生重要影响。例如，绝经后雌激素/孕激素干预（the Post-Menopausal Estrogen/Progestin Interventions，PEPI）试验中[29]，875名健康绝经后妇女中单用结合雌激素、结合雌激素与甲羟孕酮循环或连续合用、结合雌激素与微粒化孕激素（micronized progesterone，MP）循环合用，与安慰剂进行对照。结果显示，在增加HDL胆固醇方面，所有激素治疗方案均优于安慰剂。尽管单用结合雌激素在升高HDL胆固醇方面获益最多，联合应用结合雌激素和微粒化孕激素比结合雌激素和甲羟孕酮升高HDL胆固醇更多。所有方案降低LDL胆固醇和纤维蛋白原的程度相同。这项研究表明，各种激素治疗方案在心血管疾病危险因素上有潜在差别，和甲羟孕酮相比，天然孕激素有更加有利的血脂效应。这些方案包括小剂量雌激素有相同的血脂效应且在凝血和炎症上的不良反应小，需要在临床试验中进一步研究。另外，炎症标记物CRP升高发生于口服雌激素的妇女，特别是使用中等剂量，但不会发生于局部治疗的情况[30]。

我们也对其他非传统激素治疗方式进行了研究，包括选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulators，SERMs），比如他莫昔芬和雷洛昔芬。这些药物治疗对LDL胆固醇、纤维蛋白原、脂蛋白a和骨矿物质有益，且对子宫内膜和乳腺组织不良反应小，但不升高HDL胆固醇（或甘油三酯）。与传统的激素治疗类似，这些药物也有导致静脉血栓栓塞的不良反应。在最近的大规模随机对照试验中，选择性雌激素受体调节剂雷洛昔芬没有减少冠心病事件的益处。

女性冠心病预防中降脂药物治疗的地位如何?

他汀类

降脂治疗在女性中有保护作用，特别是3-羟基-3甲基辅酶A还原酶抑制剂或他汀，经使用几个他汀的主要临床试验证实；心血管病风险减少从11%～54%（表38-2）[2,32-41]。尽管在大部分试验中女性所占比例很少（平均20%），其与主要冠心病事件在女性中的数量一样，例如，在包含近20 000名女性的试验中，均显示出女性的获益趋势。更重要的是，不同他汀在这些试验中对女性的保护作用与在男性中观察到的获益相当或更大。例如，女性中主要冠心病事件风险的减少范围从普伐他汀对缺血性疾病长期干预（the Long-term Intervention with Pravastatin Ischemic Disease，LIPID）研究[35]中的11%，至希腊阿托伐他汀和冠心病评价（the Greek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation，GREACE）

表38-2 用于冠心病预防的他汀类治疗的主要降脂试验

研究	患者数，n	女性，n（%）	预防分类	药物	年份	女性中主要冠心病事件的风险减少，%
4S[33]	4444	827（19）	二级预防	辛伐他汀	1994	35
CARE[34]	4159	576（14）	二级预防	普伐他汀	1996	46
LIPID[35]	9014	1516（17）	二级预防	普伐他汀	1998	11
AFCAPS/TexCAPS[36]	6605	997（15）	一级预防	洛伐他汀	1998	46
PROSPER[37]	5804	3000（52）	一级预防和二级预防	普伐他汀	2002	女性中无显著获益
HPS[38]	20 536	5082（25）	一级预防	辛伐他汀	2002	19
ALLHAT-LLT[39]	10 355	5051（49）	一级预防（HTN）(14% CHD)	普伐他汀	2002	没有报道特定关于性别的数据；整体人群中无显著性
GREACE[40]	1600	344（21）	二级预防	阿托伐他汀	2002	54
ASCOT-LLA[41]	10 305	1942（19）	一级预防（HTN）	阿托伐他汀	2003	女性中无显著获益

CHD，冠心病；HTN，高血压。
Adapted from Ref. 32.

试验中的54%[40]。但是，高危老年人服普伐他汀的前瞻性研究（the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk，PROSPER）[37]或盎格鲁-斯堪的那维亚心脏预后试验（the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial，ASCOT）[41]的降脂部分中对女性并无显著效果。此外，抗高血压和降脂治疗预防心脏病研究（the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial，ALLHAT）的降脂部分对整体（男性或女性）无显著影响[39]。最近，一项比较大剂量（80mg）和小剂量（10mg）阿托伐他汀的主要试验［治疗新目标（Treating to New Targets，TNT）］表明，要获得同样的对主要冠心病事件相同的保护作用，女性需要更加强化的治疗，不过，统计学上和男性相同，使用80mg阿托伐他汀不会出现横纹肌溶解[42]。然而，女性比男性中停药略多（10% vs. 6.5%），肝功能监测出现异常更多（2.5% vs. 1%）。同样，急性冠脉综合征（acute coronary syndromes，ACS）患者（4162 名患者，女性占22%）中，阿托伐他汀80mg强化降脂与普伐他汀40mg相比，在男性和女性中获益也相似[43]。

总之，在预防女性冠心病和主要心血管事件上，这些他汀试验证明了他汀治疗的有效性及安全性，包括强化治疗。目前在美国市场上主要有六种他汀类药物（洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀），前四个他汀有包括女性在内的大量临床事件试验支持。除了LDL-C的显著降低和HDL-C和甘油三酯的中度改善以外，他汀的其他可能益处包括内皮功能的改善、稳定斑块、抗炎作用和抗血小板作用等。这些治疗在高危患者中可能最为有效，例如对于女性的二级预防。治疗相对低危的年轻血脂异常女性因其花费效益比低，始终存在争议[1]；然而，如前所述，最近的预防指南侧重于长期而不是仅仅10年的风险[4,14,15]。另外，女性在首次冠心病事件中短期死亡率高（超过男性的两倍），因此可考虑女性心血管病一级预防和二级预防中开始他汀治疗[1,4,44]。

非他汀药物

尽管有其他调脂药物，包括胆汁酸结合树脂、烟酸、贝特类药物（吉非贝奇和非诺贝特）和依折麦布，但这些治疗都没有报道女性的临床试验数据[1,2,4]。尽管如此，基于女性的大量预防试验数据和男性临床试验数据，目前，AHA女性心血管病预防指南采用这些药物治疗以达到LDL胆固醇的目标，并为非HDL胆固醇水平高的女性（通常TGs升高和（或）HDL胆固醇降低的女性）和持续HDL胆固醇低的女性提供其他的药物治疗（表38-3）[4]。2007 AHA女性预防指南和更新的NCEP ATP Ⅲ更强调联合他汀和其他药物（比如依折麦布）治疗，以进一步降低LDL胆固醇和（或）CRP水平，或用烟酸或贝特类药物来改善HDL胆固醇、非HDL胆固醇或TGs[4,10]。最后，可能更多女性需要这些非他汀药物治疗（估计超过10%），她们或不能耐受他汀治疗或由于某些原因拒绝接受他汀治疗[45]。

表38-3	女性临床血脂治疗推荐中的心血管疾病预防指南
血脂和脂蛋白的理想水平和生活方式	
应当鼓励女性通过生活方式改变达到下列血脂和脂蛋白水平：LDL胆固醇<100 mg/dl，HDL胆固醇>50mg/dl，TG<150mg/dl和非HDL胆固醇（TC减去HDL胆固醇）<130mg/dl（*证据等级Ⅰ类，推荐级别B级*）。如果为高危或有高胆固醇血症的女性，饱和脂肪酸摄入应当<7%，胆固醇摄入<200mg/d（*证据等级Ⅰ类，推荐级别B级*）。	
高风险女性降低LDL的目标值和药物治疗	
冠心病女性中应用降低LDL胆固醇的药物治疗同时加上生活方式治疗，达到LDL胆固醇<100 mg/dl（*证据Ⅰ等级类，推荐级别A级*），此外，对其他动脉粥样硬化性心血管病或糖尿病或10年绝对风险>20%的女性也有同样的目标（*证据等级Ⅰ类，推荐级别B级*）。	
极高危冠心病女性中LDL胆固醇<70 mg/dl是合理的并可能需要降低LDL胆固醇的药物联合（*证据等级Ⅱa类，推荐级别B级*）。	
其他风险女性降低LDL的目标值和药物治疗	
如果通过生活方式治疗后LDL胆固醇>130 mg/dl，并有多重危险因素和10年绝对风险10%～20%，应当采用降低LDL胆固醇的治疗（*证据等级Ⅰ类，推荐级别B级*）。	
如果通过生活方式治疗后LDL胆固醇>160 mg/dl，并有多重危险因素，即使10年绝对风险<10%，仍应当采用降低LDL胆固醇的治疗（*证据等级Ⅰ类，推荐级别B级*）。	
如果通过生活方式治疗后LDL胆固醇>190 mg/dl，不论有或无其他危险因素或心血管疾病，应当采用降低LDL胆固醇的治疗（*证据等级Ⅰ类，推荐级别B级*）。	
高风险女性中HDL降低或非HDL水平升高时血脂目标和药物治疗	
在高危女性中，当LDL胆固醇达标后，HDL胆固醇降低时或非HDL胆固醇升高时应当联合应用烟酸或贝特类药物（*证据等级Ⅱa类，推荐级别B*）。	
其他风险女性中HDL降低或非HDL胆固醇升高时的血脂目标和药物治疗	
在多种危险因素和10年绝对风险10%～20%的女性中，当LDL胆固醇达标后，HDL胆固醇降低时或非HDL胆固醇升高时应当考虑应用烟酸或贝特类药物（*证据等级Ⅱb类，推荐级别B级*）。	

Reprinted from Ref. 4, with permission. LDL胆固醇，低密度脂蛋白胆固醇；HDL胆固醇，高密度脂蛋白胆固醇。

妊娠妇女：特殊考虑

现有的药物治疗不能用于妊娠妇女。高甘油三酯女性在妊娠期间应当监测甘油三酯水平，因为甘油三酯可显著升高并导致胰腺炎，对于母亲和胎儿都是死亡的高危因素。

老年患者

背景资料

心血管疾病一直是老年患者健康的主要威胁，在美国，老年患者占总冠心病死亡的75%以上，且占所有急性心肌梗死的50%以上[3]。尽管近几十年来，冠心病发病率和死亡率有所降低，但老年患者同期冠心病事件减少不到50%。除了心血管病（包括冠心病和脑血管病）在老年人群中的高发生率外，在预防和治疗心血管疾病上有很大的年龄偏差，这种年龄偏差与老年人一级预防和二级预防的血脂疾病的评价和治疗高度相关[3]。

随着年龄的增长，血脂异常增多，老年女性中更是如此[2,5,21]。因为TC/HDL-C比值是一个老年人群中冠心病事件的有力预测因素，该比值在老年男性中逐渐下降，而在老年女性中升高，用这个比值比较80岁时的男性和女性，可能部分解释老年男性和老年女性中冠心病发生率差距的缩小[2,5]。

由于某些研究［包括Framingham心脏研究[46]、已确定的老年人群流行病学研究（the Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly，EPESE）[47]、檀香山心脏计划[48]］在超过70岁患者中并未显示TC和全因冠心病死亡之间的统计学联系，近年总血脂和血脂组分在老年冠心病预防中的作用始终存在争议。因此导致某些专家对老年人血脂治疗和一级预防失去信心。尽管在Framingham心脏研究中[5,46]，70岁以上男性中TC不能预测冠心病，但在20世纪90年代TC仍可预测女性冠心病。相反，几项其他研究发现血脂水平可预测老年人的冠心病[5,49–52]，而且由于增加了老年人的冠心病风险，因此与年轻人相比（年轻人冠心病发生率较低），血脂干预在老年人群中对整体心血管病的减少更具影响。尽管不同研究表明，单个血脂成分（如TC、HDL胆固醇、TC/HDL

胆固醇比值，LDL胆固醇）在老年人群中的影响有显著差异，但是，这些研究表明血脂异常作为冠心病和心血管病的危险因素在老年人中的重要性[5]。

尽管在某种程度上高TC或低HDL胆固醇的相对风险随年龄增长而减少，但因为老年人中冠心病发生率更高使冠心病风险更大[3,5]。所以，老年人中血脂异常相关的相对风险下降抵消了老年人群中相当大的绝对风险和归因风险。TC和HDL胆固醇通常可以预测老年人中的冠心病死亡，其中，高TC/HDL比值似乎是老年人群中一致预测冠心病的唯一血脂成分。TGs作为独立危险因素的作用在很多人群中是有争议的，包括老年人，但很显然，低HDL胆固醇水平，通常和TGs升高有关，可在老年女性中预测冠心病[5]。

非药物治疗方法

老年人群中血脂异常的干预通常直接指他汀治疗，下面将详细讨论其他几种治疗，包括强有力的非药物治疗方法的TLCs，如CRET，可为老年人提供进一步的预防性治疗[23]。

许多研究表明，增加运动对心血管病的保护作用，可能尤其适合老年患者，他们比年轻患者有更低水平的运动量[21,23]。除了低水平的运动外，我们的研究中老年冠心病患者有更低的体重质量指数、更高的体脂、更多高血压、整体功能和生活质量评分更低。老年男性通常和年轻男性的LDL胆固醇水平相似，但与年轻的冠心病男性相比，老年男性TGs水平更低、HDL胆固醇水平更高[23]。患有冠心病的老年女性通常比其他冠心病患者LDL胆固醇水平更高[21]。然而，除了比年轻患者有更高的HDL胆固醇水平以外，也有相当数量的老年冠心病患者有较低的HDL胆固醇水平[23,53]。

我们和其他研究均已证明老年人从CRET中的获益明显，包括老年男性（年龄>70岁）和老年女性的研究[21,54]，通常和年轻患者中的获益相同。然而，近期一项研究表明在长久卧床和久坐的老年人群中血脂改善不佳[55,56]。

正如在女性人群中的讨论内容一样，最近的指南进一步推荐要饮食消费植物固醇和可溶性纤维[1,4,12]。尽管增加膳食纤维特别是可溶性纤维的日常消费是对所有美国人的建议，但可能尤其适用于老年人，他们更可能患有结肠疾病和便秘。所以，每天补充2～3次车前子、燕麦麸或瓜尔豆胶可能是最容易且最实际的获得足够膳食纤维的方法，能提供结肠保护，并使LDL胆固醇降低20%（通常5%～10%），但对HDL胆固醇水平没有影响（或只轻微减少）。这种健康的非药物治疗可以为许多只有TC和LDL胆固醇水平轻微升高的老年患者，或者为标准剂量他汀治疗后只需要轻度降低LDL胆固醇水平的患者提高足够治疗效果。这也会减少老年人群中高剂量他汀的应用及其在老年人群中的潜在毒性。

他汀类

许多大规模研究包括数千名患者的队列研究和随机对照临床试验，已经建立了他汀在心血管病一级预防和二级预防中的有效性和安全性[57]。尽管他汀在老年人中仍然使用不足，但有许多证据支持在老年人中使用他汀[3,57]。

观察性数据［包括LDS医院/犹他州大学队列研究[58]，心血管健康研究（the Cardiovascular Health Study，CHS）[59]和纽约医学院研究[60]］和几项大量人群中的随机对照试验（包括一级预防和二级预防），均支持老年人中他汀治疗的价值[51]。其中，在CHS中包括1250名女性和664名男性，他们的年龄≥65岁，并且无心血管疾病，在7.3年的随访中，使用他汀治疗的患者中心血管事件减少56%，全因死亡风险减少44%[59]。值得注意的是，在全部老年人群包括75岁以上的人群中均有这些获益。在LDS医院/犹他州大学队列研究中，有7200名患者，随访3.3年，同期接受他汀治疗的患者比例为65岁以下28%，65～79岁21%，80岁以上20%（$P<0.001$）[58]。结果显示，他汀治疗可使80岁以上患者死亡率下降50%，65～79岁患者下降41%，65岁以下患者下降30%。此外，在一项对既往有陈旧性心肌梗死且LDL胆固醇高于125mg/dl的患者的研究中，包括1410名患者，平均年龄81岁，他汀治疗可使心血管事件减少30%以上，即使在90岁和100岁仍如此[60]。

另外，随机对照试验提供的老年亚组和年轻患者比较的亚组数据显示，在降低心血管病方面，65岁以上的患者均可从他汀治疗获得相同或更多益处（表38-4）。其中，这些研究中的大多数，包括斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究（the Scandinavian Simvastatin Survival Study，4S）[33]、胆固醇和复发事件（the Cholesterol and Recurrent Events，CARE）研究[34]，LIPID[35]和普伐他汀或阿托伐他汀的评估和感染治疗（the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy，PROVE IT）研究[43,61]均是二



表38-4 来自心血管疾病预防的主要他汀试验中根据年龄的分类统计结果

研究	他汀类治疗；持续时间；老年人(%)	风险减少	
		≥65岁	<65 岁
二级预防：			
4S (*n*=4444)[33]	20~40 mg 辛伐他汀；5.4 年；老年人23%	减少心血管病死亡34% 减少冠心病死亡43% 减少心血管事件34%	减少死亡28% 减少冠心病死亡42% 减少心血管事件35%
CARE (*n*=4159)[34]	40 mg 普伐他汀；5 年；老年人31%	减少冠心病死亡45% 减少心血管事件23%	冠心病死亡（无显著性） 减少心血管病事件19%
LIPID (*n*=9014)[35]	40mg 普伐他汀；5 年；老年人31%	减少心血管死亡21% 减少冠心病死亡21% 减少心血管事件22%	减少心血管病死亡24% 减少冠心病死亡24% 减少心血管事件25%
PROVE IT (*n*=4162)[43]	80 mg 阿托伐他汀 与40 mg 普伐他汀疗效比较；2 年；老年人 30%	减少心血管事件20%	减少心血管事件21%
一级预防和二级预防：			
HPS (*n*=20 536)[38]	40mg 辛伐他汀；5年；老年人52%	减少心血管事件20%	减少心血管事件24%
PROSPER (*n*=5804)[37]	40mg 普伐他汀；3.2年；老年人100%	减少冠心病死亡24% 减少心血管事件19%	

级预防试验；而心脏保护研究（the Heart Protection Study，HPS）[38]和PROSPER[39]包括一级预防和二级预防亚组的患者。以上所有这些研究都表明，他汀治疗能降低65岁以上患者的主要心血管事件和冠心病事件[62]。综上所述，包括14个临床试验的90 056名随机患者的Meta分析表明，冠心病死亡、卒中和血运重建发生率在65岁以下患者中减少26%，在65岁及以上患者中减少18%[63]。而且老年和年轻患者在包括冠心病死亡和非致死性心肌梗死联合终点的绝对风险减少上是一致的。最后，在一项大型人群研究中，对冠状动脉血运重建后的老年患者，血脂药物（通常是他汀类）与主要临床事件和死亡率的明显减少有关[64]。这些大规模临床试验明确表明，他汀在老年人一级预防特别是二级预防中能显著获益。然而，有一项急性心肌梗死医疗保险患者的回顾性研究表明，"年轻"老年人（年龄65～80岁）在出院后继续使用他汀时有明显的死亡率获益，但在"老"老年（年龄80岁以上）患者中并未见这种获益。

急性冠脉综合征和稳定型冠心病患者中的强化降脂治疗试验

尽管在以下几项试验中未提供年龄相关数据，其中包括强化降胆固醇治疗减少心肌缺血研究（the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering，MIRACL）[66]、TNT[67]、PROVE IT[43,61]和从替罗非班到辛伐他汀（Aggrastat to Zocor，A到Z）研究的辛伐他汀阶段[68]，有超过4000名急性冠脉综合征患者比较了强化降脂和中度降脂治疗的效益，结果表明老年患者与年轻患者在心血管事件相对减少方面无显著差异。综上所述，所有这些试验均支持强化降脂和更低水平的LDL胆固醇水平，LDL胆固醇目标值小于70mg/dl，目前认为在急性冠脉综合征及可能在稳定型冠心病老年患者中是合理的。

他汀在卒中和痴呆中的作用

神经系统疾病包括卒中和痴呆，是老年人发病和死亡的主要原因之一[69,70]。在美国，卒中是死亡的第三大原因，也是长期致残的主要原因。尽管卒中可影响任何年龄阶段的人，但绝大多数卒中发生在老年人中，使卒中预防成为老年人群中的一个主要健康问题。

尽管有许多主要冠心病危险因素和卒中的危险因素重叠，包括高龄、男性、高血压、糖尿病、吸烟和缺乏体力活动，但血脂是冠心病的主要危险因素，而通常不是卒中的主要危险因素（图38-1[69,70]）。Framingham心脏研究和其他大型流行病学研究，包括45个前瞻性观察性人群，总共450 000人，平均随访16年，总计超过13 000例卒中患者，并未显示TC和卒中发生率之间的关系[69,71]。

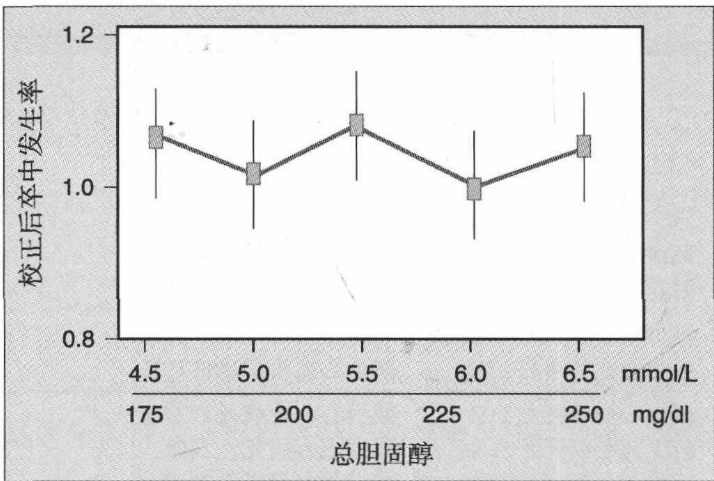


图38-1 血清胆固醇和卒中发生率之间的关系，基于来自45个前瞻性研究的数据，450 000名患者，平均随访16年，超过13 000人发生卒中。(Adapted from Ref. 71.)

除了缺乏TC和卒中相关的流行病学证据外，多数他汀试验包括一些老年人中的试验，均表明他汀治疗在减少卒中风险中有很强作用[69]。例如，在CARE研究中，应用普伐他汀使卒中和短暂脑缺血发作（transient ischemic attacks，TIAs）显著减少26%，且在总体人群中卒中减少31%（P=0.03），在大于65岁人群中卒中减少40%（P<0.05）[57,72]。此外，在4S研究中，辛伐他汀治疗使卒中和TIA总共减少28%，卒中减少24%[57,73]。在LIPID研究中，普伐他汀减少卒中风险19%（P<0.05），无论年龄均有相同的作用[35]。在MIRACL研究中，大剂量（80mg）阿托伐他汀仅在4个月后卒中减少就超过50%[74]。在HPS研究中，辛伐他汀分别使TIA和卒中显著减少17%（P=0.02）和25%（P<0.0001）[38]。另外，在ASCOT研究中，小剂量阿托伐他汀（10mg）能减少3.3年后致命性和非致命性卒中27%（P=0.02）[41]。在PROSPER研究中，仅包括老年患者（70～82岁），普伐他汀治疗3年后TIA减少25%[37]。最后，在积极强化降低胆固醇水平预防卒中（the Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels，SPARCL）研究中，4731名既往卒中且LDL胆固醇为100～190mg/dl水平的患者（平均年龄60岁），80mg阿托伐他汀减少再次卒中或TIA23%（P<0.001），并减少冠心病事件35%（P<0.01）[75]。除阿托伐他汀治疗患者中非常罕见的出血性卒中发生率轻微增加外，都有显著的整体获益。总之，这些试验均表明他汀在卒中一级预防和二级预防中有非常明显的益处，并强调由于他汀的非LDL胆固醇降低的益处，可能他汀特别适用于老年人群[69,70]。

除了冠心病和卒中外，老年人群的另一个主要问题是痴呆，在美国这是死亡的第五大原因[69,70]。尽管某些早期研究表明他汀可能减少痴呆，但是个案研究表明他汀实际上可能会加重记忆丧失和认知功能障碍，近年来已经引起了媒体的广泛关注[70,76]。然而，来自两个大规模前瞻性随机临床试验（在HPS[38]试验中使用辛伐他汀40mg，在PROSPER[37]试验中使用普伐他汀40mg）的30 000多名患者（大部分是老年人）的数据表明，他汀不影响认知功能[69,70,76]。另外，在轻、中度阿尔茨海默病患者中进行的一个小规模随机安慰剂对照试验表明，和安慰剂相比，阿托伐他汀80mg能改善认知功能[77]。而且，几个病例对照研究和队列研究表明，他汀可能降低阿尔茨海默病和痴呆的风险[69,70,76]。因为他汀在减少缺血性卒中的显著效益，证据表明仅仅通过这个机制，在老年人群中他汀治疗的长期效果可能对长期认知功能有益。

老年人中他汀类的安全性和依从性

尽管通常认为他汀在老年患者中是安全的，并且耐受性好，但有几个因素使老年患者易出现他汀相关的不良反应（表38-5和38-6）[78]。有许多因素使老年人群成为最容易出现他汀治疗主要不良反应的人群。由于老年人中多种药物应用的高度可能性和支持他汀在这一人群中应用获益证据的不断增加，对于老年人中选择他汀以及合并其他用药时，必须全面了解他汀的药理学、药物间相互作用和安全性。

目前研究已经表明，老年人中他汀治疗的依从性较差。事实上，在伴有急性冠脉综合征、慢性冠心病或无冠心病的三大老年患者人群中，当他汀类用药2年时，这三大人群中他汀服药依从性分别是40%、

表38-5	老年患者易出现他汀相关不良反应的因素
高龄（特别是“老”老年患者）	
女性	
体型小、虚弱	
多系统疾病（特别是慢性肾病和糖尿病）	
围术期	
过量饮酒	
脂肪肝	
甲状腺功能减退	
多种药物联合应用（表38-6）	

Reprinted from Ref. 78, with permission.



表38-6	老年人常用的能影响细胞色素P450代谢的药物	
3A4 抑制剂	**2C9 抑制剂**	**2C19 抑制剂**
胺碘酮	胺碘酮	吉非贝奇
大环内酯类抗生素	氟康唑	氟康唑
唑类抗真菌药	甲硝唑	奥美拉唑
环孢素	氟西汀	
维拉帕米/地尔硫卓		
蛋白酶抑制剂		
大量葡萄汁		

Reprinted from Ref. 78, with permission.

35%和25%[62,79]。此外，另一项在给予他汀治疗的34 501名老年患者的研究中，当治疗6个月时他汀治疗的依从性是60%，而10年时只有32%[80]。实际上，给予他汀治疗的所有患者中，只有不到50%在初始治疗后12个月时依从性好。这些研究表明，我们需要更努力地促进血脂治疗的依从性，尤其是他汀类，以推动老年人中他汀治疗预防心脏病的美好前景。

非他汀类药物治疗

与女性中讨论的一样，尽管老年人群中血脂异常的干预通常直指他汀治疗，但也有其他几种形式的治疗可以提供进一步的预防治疗[23]。其中，其他有效治疗（例如依折麦布、烟酸和贝特类）也可用于老年患者的血脂异常治疗，如在单用他汀治疗时LDL胆固醇未达标或患有其他血脂异常［包括TGs升高和（或）HDL胆固醇降低］的高危老年患者中，不论作为单药治疗，还是更常用的和他汀联合应用。但老年患者中使用这些治疗方法数据有限，同时这些患者可能有较高的药物间相互作用风险（特别是他汀与吉非贝奇联合应用）[23,78]，必须要考虑这些药物联合应用的风险与获益，特别是在高危老年患者中。

小结

除了在许多研究中缺少年龄相关的特异性数据以及在降脂治疗的大多数临床试验中女性入选者较少，还有女性中相对低的整体主要事件发生率，在他汀风险获益比上的现有证据支持他汀在女性和老年人中的广泛应用。此外，大规模随机对照试验的分析均支持在女性和老年人中的强化降脂治疗，这与在男性和年轻患者中的强化降脂一样。不过，他汀和其他血脂治疗的长期效果尚需进一步研究，包括恶性疾病的长期风险。另外，改进对他汀和其他血脂治疗的长期和短期依从性的有效方法对女性组和老年人组都是很需要的，因而可使这些降血脂治疗的长期有效性最大化，并且也需要获得这两组患者中药物联合应用的安全性和有效性的其他数据。

（赵秀娟　陈江天　译）

参考文献

1. Mosca LJ: Contemporary management of hyperlipidemia in women. J Womens Health (Larchmt) 2002;11:423–432.
2. Wenger NK: Lipid abnormalities in women: data for risk, data for management. *Cardiol Rev* 2006;14:276–280.
3. Lavie CJ: Assessment and treatment of lipids in elderly persons. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13(3 supp 1):2–3.
4. Mosca L, Banka C, Benjamin E, et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women:2007 update. *Circulation* 2007;115:1481–1501.
5. Wenger N: Dyslipidemia as a risk factor at elderly age. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13(3 suppl):4–9.
6. Kim C, Hofer TP, Kerr EA: Review of evidence and explanations for suboptimal screening and treatment of dyslipidemia in women. A conceptual model. *J Gen Intern Med* 2003;18:854–863.
7. Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, et al: Adherence to National Cholesterol Education Program treatment goals in postmenopausal women with heart disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1997;277:1281–1286.
8. Miller M, Byington R, Hunninghake D, et al: Sex bias and underutilization of lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease at academic medical centers in the United States and Canada. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:343–347.
9. Bittner V., Olson M, Kelsey SF et al: Effect of coronary angiography on use of lipid-lowering agents in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Am J Cardiol* 2000;85:1083–1088.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. National Heart, Lung and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:227–239 (correction published in Circulation 2004;110:763).
11. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015–3023.
12. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
13. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672–692.
14. Ridker PJ, Buring JE, Rifai N, Cook NR: Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. *JAMA* 2007;297:611–619.
15. Blumenthal RS, Michos ED, Nasir K: Further improvements in CHD risk prediction for women. *JAMA* 2007;297:641–643.
16. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al: Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16–22.
17. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al: Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of



HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998;339:12–20.
18. O'Keefe JH, Bybee KA, Lavie CJ: Alcohol and cardiovascular health: the razor sharp double-edged sword. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1009–1014.
19. Crouse JR III, Morgan T, Terry JG, et al: A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999;159: 2070–2076.
20. Lavie CJ, Milani RV: Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in women. *Am J Cardiol* 1995;75:340–343.
21. Lavie CJ, Milani RV: Benefits of cardiac rehabilitation and exercise training in elderly women. *Am J Cardiol* 1997;79: 664–666.
22. Lavie CJ, Milani RV, Cassidy MM, Gilliland YE: Effects of cardiac rehabilitation and exercise training in women with depression. *Am J Cardiol* 1999;83:1480–1483.
23. Lavie CJ: Treatment of hyperlipidemia in elderly persons with exercise training, nonpharmacologic therapy, and drug combinations. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13(suppl 1):29–33.
24. Lavie CJ, Milani RV: Cardiac rehabilitation and exercise training programs in metabolic syndrome and diabetes. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:59–66.
25. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–613.
26. Herrington DM, Reeboussin DM, Brosnihan KB, et al: Effect of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–529.
27. The Women's Health Initiative Study Group: Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Controlled Clin Trials* 1998;19:61–109.
28. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297(13):1465–1477.
29. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestein regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Post-Menopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208.
30. Karine L, Emmanuel O, Gregoire LG, SARAH Investigators: Differential effects of oral and transdermal postmenopausal estrogen replacement therapies on C-reactive protein. *Thromb Haemost* 2003;90:124–131.
31. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125–137.
32. Wenger NK: Lipid abnormalities recognition and management. *Women and Heart Disease*. 2nd ed. London and New York: Taylor and Francis Group, 2005 pp 53–63.
33. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson EG, et al: Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Scandinavian Simvastatin Study Group. *Circulation* 1997;96:4211–4218.
34. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, et al:Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:140–146.
35. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
36. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–1622.
37. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
38. Heart Protection Study Collaborative Group: MRCBHP Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
39. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
40. Athyros VG, Papageorgious AA, Mercouris BR, et al: Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program GoI versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:220–228.
41. Sever PS, Daholf B, Poulter NR, et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
42. Wenger NK, Lewis SJ, Welty FK, et al: Effect of 80 mg versus 10 mg of atorvastatin in women and men with stable coronary heart disease. TNT Steering Committee and Investigators. *Circulation* 2005;112(suppl II):II-819.
43. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial infarction 22 Investigators. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
44. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341:217–225.
45. Yilmaz MB, Pinar M, Naharci I, et al: Being well-informed about statin is associated with continuous adherence and reaching targets. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:437–440.
46. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, et al: Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age: a report based on the Framingham Data. *Arch Intern Med* 1993;153:1065–1073.
47. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al: Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994;272:1335–1340.
48. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, et al: Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351–355.
49. Benefante R, Reed D: Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA* 1990; 263:393–396.
50. Barrett-Connor E, Suarez L, Khaw K, et al: Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chronic Dis* 1984;37:903–908.
51. Castelli WP, Wilson WF, Levy D: Cardiovascular risk factors in the elderly. *Am J Cardiol* 1989;63:12H–19H.
52. Rubin SM, Sidney S, Black DM, et al: High blood cholesterol in elderly men and the excess risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1990;113:916–920.
53. Lavie CJ, Milani RV: High-density lipoprotein cholesterol and coronary risk in the elderly. *Cardiol Elder* 1994;2:251–252.
54. Lavie CJ, Milani RV: Effects of cardiac rehabilitation programs in very elderly patients >75 years of age. *Am J Cardiol* 1996; 78:675–677.
55. Boardley D, Fahlman M, Topp R, et al: The impact of exercise training on blood lipids in older adults. *Am J Geriatr Cardiol* 2007;16:30–35.
56. Lavie CJ, Milani RV: Aerobic and resistance exercise training in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2007;16:36–37.
57. Lewis S: Statin therapy in the elderly: observational and randomized controlled trials support event reduction. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13:10–16.
58. Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, et al: Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1777–1785.
59. Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, et al: Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults. Evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:1395–1400.
60. Aronow WS, Ahn C: Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density



lipoprotein cholesterol 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol* 2002;89:67–69.

61. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, et al: Benefits of achieving the NCEP optional LDL cholesterol goal among elderly patients with ACS. PROVE-IT-TIMI 22 Investigators. *Eur Heart J* 2006;27: 2310–2316.
62. Raffel OC, White HD: Drug insight: statin use in the elderly. *Nat Clin Pract* 2006;3:318–328.
63. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
64. Brophy J, Brassard P, Bourgault C: The benefit of cholesterol-lowering medications after coronary revascularization: a population study. *Am Heart J* 2005;150:282–286.
65. Foody JM, Rathore SS, Galusha D, et al: Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction: evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc* 2006;5:421–430.
66. Schwartz GG, Olsson G, Ezekowitz MD, et al: Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: a randomized controlled trial. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. *JAMA* 2002;285: 1711–1718.
67. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al: Effect of 80 mg versus 10 mg of atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1–9.
68. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al: Early intensive versus a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
69. Milani RV: Lipid and statin effects on stroke and dementia. *Am J Geriat Cardiol* 2004;13(suppl 1):25–28.
70. Courville KA, Lavie CJ, Milani RV: Lipid-lowering therapy for elderly patients at risk for coronary events and stroke. *Am Heart Hosp J* 2005:3:256–262.
71. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts: *Lancet* 1995;346:1647–1653.
72. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al: Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681–689.
73. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al: Cholesterol lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211–4218.
74. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al: Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. A Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002;106:1690–1695.
75. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549–559.
76. Lavie CJ, Milani RV: Optimal lipids, statins, dementia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:964–965.
77. Sparks DL, Sabbagh M, Connor D, et al: Statin therapy in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;185:78–86.
78. Bottorff MB: Statin safety: what to know. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13(suppl 1):34–38.
79. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV: Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462–467.
80. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al: Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288: 455–461.

第 39 章

特殊患者人群：急性冠脉综合征

Gregory G. Schwartz

定义、问题涉及范围和再发事件的危险性

急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）包括不稳定型心绞痛和急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI），其诊断标准基于迅速变化的心肌缺血症状，并伴随心电图急性缺血的客观证据和（或）增高的血清损伤标志物。由于ACS的发病率高及其随后缺血性心血管事件的再发率高，因而ACS仍然是临床医生面临的主要挑战。在美国，每年因ACS住院的患者大约是150万人；而且ACS的发病率在其他西方国家相似，而在发展中国家是增高的。尽管近年来药物治疗和介入治疗取得了进展，但患者在经历了ACS后仍然面临着很高的早期再发缺血事件的危险。例如，非ST段抬高的ACS患者在6个月的死亡危险或再发非致死性急性心肌梗死的危险大约是10%，而死亡、急性心肌梗死或再发不稳定型缺血事件的危险大约是20%[3-6]。不过，患者和医生中的一个常见误解是一旦经过冠脉介入（percutaneous coronary intervention，PCI）或外科血管旁路移植成功处理了假定导致ACS的“罪犯”病变后，患者的危险就回归到低水平。事实上，最近的大规模试验已经证实，ACS患者对假定的罪犯病变再血管化治疗后最好的结果是预防了约20%的再发缺血事件，而在一些病例并没有获益[6,7]；此外，无论哪一种情况已经明确ACS后的危险性是高的，特别是在随后的几个月内[5,6]。尽管再血管化治疗缓解了由于冠脉梗阻导致的心绞痛，但最常见的是AMI的冠脉病变并不是先前冠脉造影发现的最严重的狭窄病变[8]；事实上，大量的轻度狭窄病变比少量的严重狭窄病变发生斑块破裂的可能性更高。因此，ACS后包括降脂治疗在内的预防性策略起着非常重要的作用。本章复习支持ACS后早期强化调脂治疗的证据。

新发的急性冠脉综合征对脂质和脂蛋白测定的影响

为确定血浆脂质和脂蛋白与ACS预后的关系并提出合理的治疗指南，在稳定的代谢条件下测定脂质和脂蛋白。然而ACS经常伴随着急性期全身炎症反应，临床表现为发热、白细胞增高、红细胞沉降率增快和急性期反应的蛋白谱的改变。例如，一些急性期反应物，如C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）浓度升高，而高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）和低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）水平降低，导致HDL胆固醇和 LDL胆固醇水平降低。Rosenson已经描绘和综述了ACS后脂蛋白变化的时间曲线[9]， ACS事件后的24小时以内脂蛋白水平就开始降低，特别是在有更大面积心肌

梗死的患者[10,11]。脂蛋白水平在ACS后约一周时达到最低点，然后再逐渐恢复。而且在ACS后一个月重新达到代谢稳态[12,13]。ACS后见到的最显著的变化是LDL胆固醇水平的降低，伴随HDL胆固醇水平的轻微降低；相反，甘油三酯和脂蛋白（a）[lipoprotein（a），Lp（a）]水平升高[7,11]。不过，脂蛋白浓度的变化幅度是不同的，与心肌梗死的程度相关，如大面积透壁心肌梗死时变化幅度最大，而局限的心肌梗死或不稳定型心绞痛时无显著性变化[9,11]。此外，大面积心肌梗死后经常观察到LDL胆固醇的最低值较基线降低达30%或更多（图39-1）[9]，同时，应用的药物治疗也可能影响ACS后脂质的测量；例如，应用β受体阻断剂可能导致甘油三酯水平增高。有关脂质和脂蛋白急性期效应的实际意义是精确测定脂质水平应该最好在出现ACS表现后尽早和（或）几周后进行。然而公正的说法是，如果LDL胆固醇水平高于ACS后急性反应期的合理值，那么几乎可以肯定它们在代谢稳定期也呈不正常地增高。

脂蛋白和脂质水平影响急性冠脉综合征后的长期和短期预后吗？

前面的章节综述了致动脉粥样硬化的脂蛋白，特别是LDL水平的增高以及保护性的脂蛋白特别是HDL水平的降低与冠心病发生发展密切相关的流行病学证据。同样，对确诊的稳定型冠心病患者（即稳定型心绞痛、远期的心肌梗死或先前的冠脉再血管化治疗的患者），服用他汀的观察性研究和安慰剂对照试验的大量证据表明致动脉粥样硬化的血浆脂蛋白谱对长期预后有不利的影响[14-18]。此外，在一项随机试验中接受他汀治疗的患者也存在高LDL胆固醇血症、低HDL胆固醇血症与心血管危险性的相关性[15,16]。

危险性非常高的ACS早期，致动脉粥样硬化脂蛋白和心血管事件之间是否也存在类似的关系呢？已有相对少数的几项研究已经直接致力于回答这个问题。不过，在他汀时代之前，没有研究这个问题，主要是因为难以解释ACS后早期在代谢未达稳态时测定的脂蛋白变化。此外，在他汀时代由于冠心病患者流行使用他汀药物，自然病史的研究变得更加困难。另外，在一个有3086例患者参加的安慰剂对照的阿托伐他汀试验（MIRACL）中，Olsson等分析了ACS后1～4天测定的脂蛋白和4个月时心血管事件之间的关系[19]，得出了几个重要的见解。阿托伐他汀降低了LDL胆固醇水平，同时也降低了主要不良心血管事件的短期危险。然而令人吃惊的是，包括治疗分组和脂蛋白的多变量分析表明LDL脂蛋白或载脂蛋白（apo）B水平和心血管事件发生率无关：例如，ACS后1～4天（分组到他汀和安慰剂之前）检测的LDL胆固醇每增加1mg/dl，缺血性心血管事件的风险比是1.000，即无效相关（图39-2）。此外，为反映自

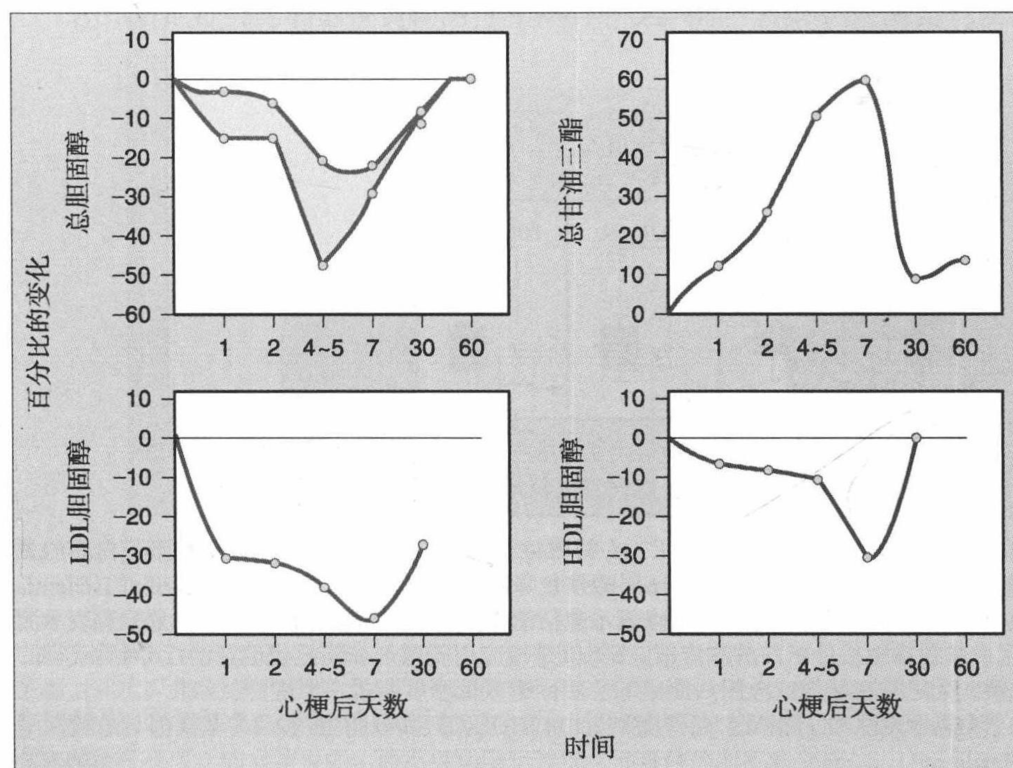


图39-1 急性心肌梗死对血浆脂质和脂蛋白测定的影响。急性心肌梗死（AMI）结束后胆固醇和甘油三酯变化的时间曲线。对于总胆固醇阴影区表示预期的变化范围，对于其余的分析数据，图形表示AMI结束后最大的预期变化。在AMI后几天内，总胆固醇及其组分开始下降，而甘油三酯升高，最大的变化出现在AMI后约1周时。而在局限或流产的AMI后每个分析指标可能出现很小的改变。LDL，低密度脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白。(From Ref. 9, with permission.)

然病史而限定于安慰剂组的分析表明，LDL胆固醇每增加1mg/dl，缺血性心血管事件的危险比1.001，也就是几乎无效相关。这进一步支持了LDL胆固醇和ACS后的短期预后之间缺乏相关性。人们也许推测LDL胆固醇和短期危险性缺乏相关性是由于两个相互平衡因素作用的结果。其中一方面，升高的LDL水平通过促进动脉粥样硬化而与升高的危险性相关，而另一方面，由于心肌梗死面积越大的患者其急性期LDL下降越明显，因而低LDL水平可能与增高的危险性相关。然而，当Olsson等将基线肌钙蛋白-I（作为心梗面积的替代指标）包括到脂蛋白水平与危险性相关的多变量模型时，ACS后早期检测的LDL胆固醇和短期危险性仍然没有相关性。与LDL胆固醇和短期危险呈中性关系相反，增高的HDL胆固醇和（或）apoA-I浓度与ACS后短期预后具有有益的相关性。例如，HDL胆固醇每增加1mg/dl，4个月的复合心血管事件危险下降1.4%（图39-2）。这种相关强度与HDL胆固醇和长期观察性研究中的危险性相关强度具有可比性[20]，其中有一项入选1032例患者应用冠脉支架治疗的观察性研究取得了相似的结果[21]。该队列研究中，住院期间检测的HDL胆固醇每增加1mg/dl，主要心血管事件危险性降低2.6%，甚至在计算了临床同变量如存在或缺乏糖尿病之后的结果。这些结果提出的问题是，是否应用药物干预以提高HDL胆固醇可能降低ACS后的早期危险。

急性冠脉综合征后早期强化他汀治疗的支持证据

直到最近，降脂药物治疗才被视为降低心血管危险的长期策略，而不是在ACS后短期才应用的干预措施。传统的观点是基于降脂治疗促进脂质从动脉硬化斑块中移出，从而导致动脉狭窄病变缓慢地、轻微消退的实验室和血管造影的证据。传统的观点也基于确立的他汀治疗降低稳定型冠心病患者发病率和死亡率有效性的临床试验。这些标志性试验包括：斯堪的纳维亚辛伐他汀生存率研究（Scandinavian Simvastatin Survival Study，4S）[22]、胆固醇和再发

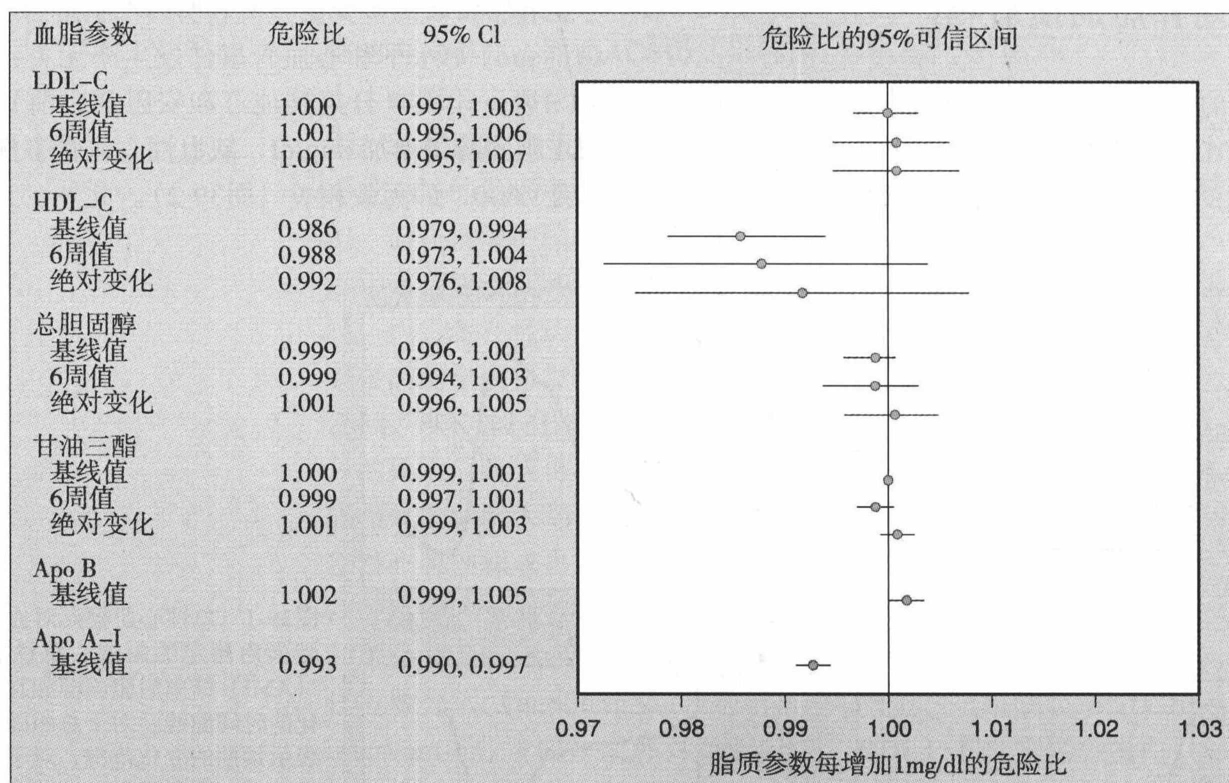


图39-2 急性冠脉综合征（ACS）后再发心血管事件（死亡、心肌梗死、心搏骤停、不稳定型心绞痛）与脂质和脂蛋白间的关系。资料来自对3086例ACS患者应用阿托伐他汀80mg/d或安慰剂治疗16周的强化降脂减少心肌梗死试验（Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering，MIRACL）。每个数据点表示包括治疗分组的多变量分析的结果。危险比表示测定变量每增加1mg/dl的危险性的分值变化。基线指随机分组前的测定值，6周值是指应用安慰剂或阿托伐他汀治疗6周后获得的数值。绝对变化是指6周值和基线值的差值。无论是在基线或分组后测定的总胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、甘油三酯或载脂蛋白B的水平与ACS后短期心血管危险无相关性。相反，高密度脂蛋白（HDL-C）和载脂蛋白A-I的基线值与危险性呈显著负相关。（From Ref. 19, with permission.）



事件（Cholesterol and Recurrent Events，CARE）研究[23]、普伐他汀长期干预缺血性疾病（Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease，LIPID）研究[24]和心脏保护研究（Heart Protection Study，HPS）[25]。所有这些试验都剔除了3～6个月内（即处于最高危险期）的急性冠脉综合征患者，并且在能识别事件减少之前要求1～2年的他汀治疗。例如，在初期稳定型患者观察到的延迟获益导致了对新发ACS患者他汀治疗不能产生早期获益的假设。

然而，有理由预测他汀治疗能够在ACS后早期数周和数月内获益。其中，标志性试验中他汀治疗的延迟获益可能反映了在稳定型患者人群中他汀治疗虽然减少了事件，但需要一个长期的积累才能有足够数量的事件来证实这一事实。相反，对ACS人群他汀治疗可能以更快的速度减少事件。其次，标志性试验应用的是中等强度的他汀治疗，例如普伐他汀每天40mg或辛伐他汀每天20～40mg。不过，ACS后他汀治疗的早期获益可能需要高强度的他汀治疗［即应用最大剂量和（或）使用疗效最强的他汀药物］。最后，实验室和临床证据均表明他汀类药物具有将血流和血管壁的界面迅速正常化的功能。这些效应可能包括抗炎作用、改善内皮完整性和功能、抗栓作用以及改善斑块重构，这些效应可能不依赖于共存的LDL胆固醇的降低。

他汀药物早期有益作用的支持试验资料

ACS后他汀类药物的抗炎作用可能特别重要。例如，病理研究证实，导致ACS破裂斑块部位的炎性浸润是显著的[26]。其次，临床研究证实冠状动脉粥样病变部位增强的炎症反应并不局限于个别的“罪犯”病变，而是广泛存在于ACS患者的冠状动脉。这些证据包括通过温度记录仪探测的非罪犯冠脉病变部位温度增高[27]以及ACS罪犯病变部位对侧的冠状动脉内的白细胞的异常激活[28]（图39-3）。另外，ACS后循环中的炎性标志物水平增高，包括但不局限于CRP、脂蛋白相关的磷脂酶A2（lipoprotein-associated phospholipase A_2，LP-PLA2）、可溶性CD40配体（soluble CD40 ligand，SCD40L）和细胞间黏附分子-1，并且与不良预后相关[29-32]。除此，在离体研究中也证实他汀类药物具有迅速的抗炎作用，而且在ACS的在体研究中也具有类似迅速的抗炎作用。例如，在一项入选90例CPR初测值增高的ACS患者的研究中，服用阿托伐他汀40mg/d治疗组的患者出院时（平均治疗4天）CPR平均减低43mg/L，而服用安慰剂治疗相同时间的患者其CRP平均降低5mg/L。

他汀类药物可能迅速起效而改善血管内皮功能

动脉粥样硬化与冠状动脉内皮功能受损相关，尤其ACS患者证据充分[34]。高脂血症通过降低一氧化氮合成酶的表达和活性以及增强一氧化氮的分解代谢而造成内皮功能障碍。相应的，他汀类药物纠正高脂血症后通过下调内皮一氧化氮合成酶的表达，从而部分恢复内皮功能[35]。而且，他汀类药物促进动员循环内皮祖细胞从而有助于修复受损的内皮细胞[36]。

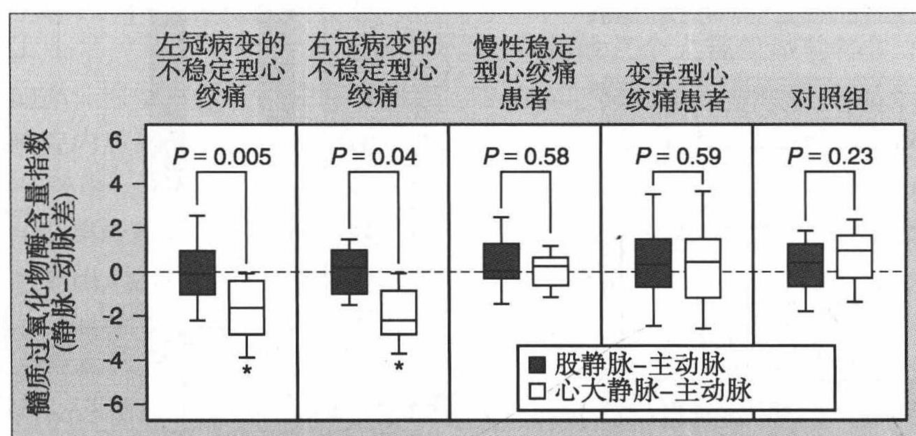


图39-3 不稳定型冠状动脉疾病患者的冠脉循环存在广泛炎症的证据。对不稳定型心绞痛患者（*n*=33）、稳定型心绞痛患者（*n*=13）、变异型心绞痛患者（*n*=13）和正常对照组（*n*=6）患者，分别从主动脉、股静脉和心大静脉（引流左冠状动脉范围的回血）取血检测中性粒细胞的髓质过氧化物酶含量。跨血管床的髓质过氧化物酶含量的消耗是中性粒细胞激活的标志物（图中用负值表示）。与稳定型心绞痛、变异型心绞痛和对照组患者相比，不稳定型心绞痛患者存在更多的流经冠状动脉的中性粒细胞激活。其次，作为内部对照，在各个组间都没有跨股循环的中性粒细胞髓质过氧化物酶阶差。当把不稳定型心绞痛分为左冠状动脉和右冠状动脉罪犯病变组，两组都证实有相同的跨左冠脉循环髓过氧化物酶阶差。这些结果提示，不稳定型心绞痛患者的冠脉循环存在广泛的血管炎症，而不仅局限于导致急性事件的罪犯病变部位。(From Ref. 28, with permission.)



已经证实，ACS患者服用他汀治疗6周后肱动脉的内皮功能得到改善[37]（图39-4）。但还没有证实ACS后他汀治疗是否能以同样的速度影响冠状动脉的内皮功能。此外，ACS后他汀类药物对内皮功能和内皮祖细胞动员的潜在获益可能不依赖于LDL胆固醇的降低。为了证实这一观点，Landmesser等将非缺血性心力衰竭患者分为两组，并使两组患者几乎相同程度地降低LDL胆固醇：一组服用小剂量的普伐他汀，另一组服用依折麦布（ezetimibe）。结果显示，他汀治疗组肱动脉内皮功能增强和循环中内皮祖细胞数量增加，而依折麦布治疗组则无该效应。

他汀类药物可能具有抗栓作用，这在ACS后是重要的。血栓形成涉及ACS的发病机制。高脂血症促进了致血栓状态，而相反，降脂治疗可能有助于逆转致血栓倾向。高脂血症通过改变细胞内的pH调节从而可能增强血小板的激活[39]，并通过减少内皮细胞产生的一氧化氮，从而可能促进血栓形成；还可通过激活巨噬细胞从而可能增强组织因子的分泌[40]。相反，已经证实应用他汀治疗4周可以纠正生物介质上面血小板血栓的异常沉积[41]、激活巨噬细胞组织因子的合成[42]以及血小板的血栓素的产生[43]。这些体外的研究结果出现在脂质环境没有任何变化的情况下。总之，实验室的资料提示，他汀类药物的迅速抗炎、内皮保护以及抗栓作用可能在ACS后早期有临床上的益处。

最新的资料也表明，调脂药物可以迅速和有益地促进ACS后动脉粥样硬化斑块的物理性重构，并且该重构比先前动物和人体斑块消退研究认为的时间更短。该研究对24例随机接受20mg/d的阿托伐他汀治疗的患者应用冠脉内超声测量6个月内斑块体积缩小，而对照组24例随机接受常规治疗的患者斑块体积增大[44]（图39-5）。在入选500例ACS患者的强化降脂逆转动脉粥样硬化（Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering，REVERSAL）试验中，18个月时对应用每天80mg阿托伐他汀的强化他汀治疗组与应用每天40mg阿托伐他汀的中等强度他汀治疗组相比，前者冠状动脉粥样硬化进展减慢[45]。同样，有2项应用冠脉内超声的研究已经证实，ACS后HDL干预对斑块形态产生有利作用。结果显示，与静脉输注安慰剂相比，ACS患者静脉输注重组的apoA-Ⅰ$_{Milano}$治疗5周时测量

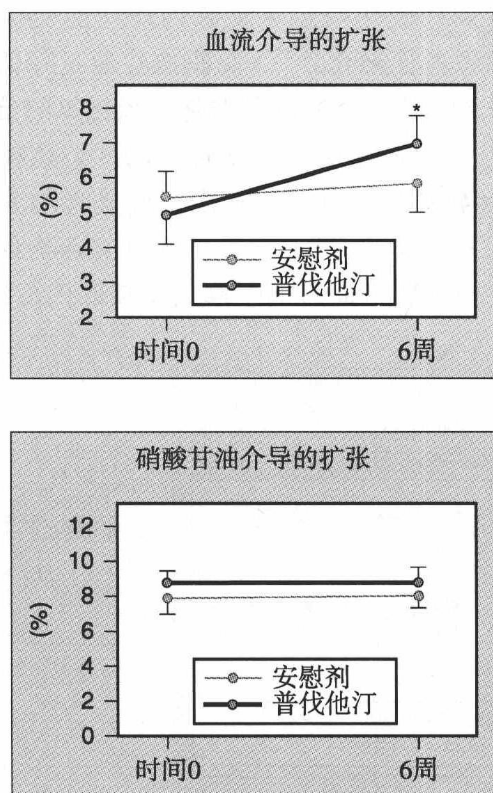


图39-4 6周的他汀治疗改善了急性冠脉综合征（ACS）患者的内皮依赖的血流介导的血管扩张。55例ACS患者出院前随机接受40mg/d的普伐他汀或安慰剂治疗6周。在基线和6周时分别评价内皮依赖的（血流介导的）和非内皮依赖的（硝酸甘油介导的）血管扩张。结果显示，他汀治疗显著改善了血流介导的血管扩张，表明他汀具有迅速改善ACS患者外周动脉内皮功能的潜能。（From Ref. 37, with permission.）

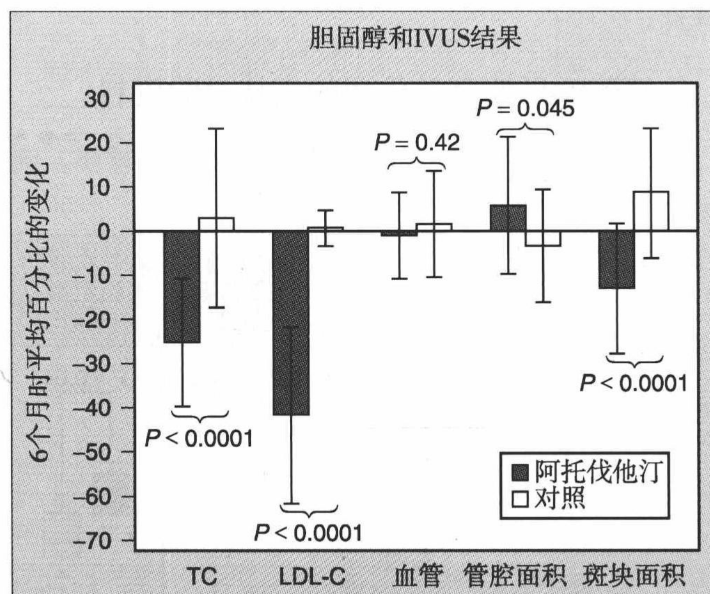


图39-5 急性冠脉综合征（ACS）后早期使用他汀治疗能改善血管内超声（IVUS）测量的斑块形态。48例已进行了经皮冠脉介入治疗的ACS患者随机分为20mg/d阿托伐他汀组或常规治疗组，共治疗6个月。分别在基线和6个月时进行血管内超声检查来测定罪犯冠状动脉非介入部位的斑块形态。结果显示，6个月时与对照组相比，阿托伐他汀组的管腔面积更大并且斑块体积更小，表明他汀治疗能够对ACS后的冠脉斑块产生迅速而且有益的物理重构。LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；TC，总胆固醇。（From Ref. 44, with permission.）



的冠脉斑块体积缩小[46]，此外，与安慰剂相比，ACS后静脉输注重组的人类HDL每周4次，有利于斑块消退，该趋势是明显的[47]。

急性冠脉综合征后早期支持他汀治疗的观察性资料

ACS后早期支持他汀治疗的临床证据包括观察性研究和随机对照试验。前期的研究逐渐支持早期他汀治疗的获益，但各个研究之间评估的效应幅度差别很大。其中，有一项入选20 000例首发AMI的瑞典队列前瞻性研究并随访一年。调整了42个同变量和他汀应用的倾向评分后，研究结果显示，与出院时未使用他汀治疗相比，若出院时处方一种他汀药物治疗组的1年死亡率大幅降低（RR，0.75；*P*=0.001）[48]。此外，全球应用链激酶或组织型纤溶酶原激活剂（t-PA）治疗闭塞性冠状动脉（Global Use of Streptokinase or t-PA for Occluded Coronary Arteries，GUSTO）Ⅱb研究和在不稳定型心绞痛中血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体阻断剂依替巴肽治疗（Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy，PURSUIT）研究中，入选超过20 000例患者中进行的多变量分析中得到相似的结果。与未使用降脂治疗相比，出院时使用降脂药的患者6个月死亡的几率（OR）为0.67（*P*=0.02）[49]。相反，sirofiban对比阿司匹林对急性冠脉综合征后的缺血性心脏事件产生最大的保护（SYMPHONY）试验和第二个SYMPHONY试验中，入选的超过12 000例患者的分析中，早期使用他汀对1年死亡率没有明显作用（校正后的危险比0.99）[50]。

此外，已有大量的循证医学证据证实住院期间是否使用他汀治疗能影响院内后果。例如，在一项心肌梗死国家注册研究的分析中[51]，收集了院内治疗和结局的资料，共有17 000例患者因心梗住院前持续使用他汀治疗，22 000例患者因AMI住院的24小时内开始他汀治疗，另有126 000例患者没有接受他汀治疗。当调整了同变量和倾向评分后，与没有接受他汀治疗组比，持续他汀治疗组的院内死亡率比值比是0.46，而新用他汀治疗组的院内死亡率比值比是0.42。除此，欧洲心脏调查将1426例接受他汀治疗，并且对ST段抬高型AMI后首个24小时存活的患者结局与6771例没有接受他汀治疗并且至少存活24小时的患者结局进行对比研究[52]。多变量分析显示，他汀治疗的患者其7天死亡率显著降低（危险率，0.34；95%可信区间0.15～0.79）。急性冠脉事件全球注册（Global Registry of Acute Coronary Events，GRACE）调查了14个国家的在注册ACS事件前没有接受他汀治疗的大约15 000例患者。结果显示，与从未接受他汀治疗的患者相比，院内开始使用他汀治疗的患者其院内死亡、再梗死或脑卒中的相对危险0.87。因而，此观察性研究逐渐揭示了ACS后早期他汀治疗的获益，但评估的效应幅度不同。因为受非随机化治疗组间无法统计差异的内在局限影响，必须认识这些分析结论是“假设产生”，并且不能代替随机、安慰剂对照试验提供的更加结论性的验证假说。

急性冠脉综合征使用他汀类药物的随机化临床试验

已经完成了6项在ACS中应用他汀类药物的大规模随机试验，具体项目名称列在表39-1。其中，普伐他汀急性冠脉治疗（Pravastatin Acute Coronary Treatment，PACT）[54]和西立伐他汀早期治疗预防缺血事件（Prevention of Ischemic Events by Early Treatment with Cerivastatin，PRINCESS；未公开发表，曾在2004年欧洲心脏病学会议上报告）研究，因为监管方面或规章制度的原因被提前终止了；其次氟伐他汀降低急性心肌梗死危险（Fluvastatin on Risk Diminishment after Acute Myocardial Infarction，FLORIDA）试验[55]采用的是替代终点（由Holter监测评价的动态缺血），而不是临床事件。结果显示，这些试验没有足够的效力来检测他汀治疗和未使用他汀治疗患者之间心血管事件的差异。

其他三个大规模试验提供了我们现代理解ACS后他汀类药物作用的基础。它们分别是积极降低胆固醇水平以减少心肌缺血（Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering，MIRACL）[56]、A-to-Z[13]以及普伐他汀或阿托伐他汀与梗死治疗（Pravastatin or Atorvastatin and Infection Therapy，PROVE IT）试验[57]。其中，MIRACL试验对比了大剂量他汀治疗（阿托伐他汀80mg/d）与安慰剂治疗4个月的结果。PROVE IT对比了两种积极治疗：阿托伐他汀80mg/d的大剂量治疗和普伐他汀40mg/d的中等剂量治疗2年。而A-to-Z试验采用了两期试验设计，首先对比中等剂量他汀治疗（辛伐他汀40mg/d）与安慰剂治疗4个月，随后分别转变到大剂量治疗组（辛伐他汀80mg/d）或低剂量治疗组（辛伐他汀20mg/d），总共治疗2年。这三个试验中，每

表 39-1 他汀类药物治疗急性冠脉综合征的主要的随机对照试验

试验	治疗组A 平均LDL胆固醇	治疗组B 平均LDL胆固醇	治疗时间	随机患者数，n	主要终点定义	结果
MIRACLE，2001[56]	安慰剂 135mg/dl	阿托伐他汀80mg 72mg/dl	4个月	3086	死亡、AMI、因再发不稳定型心肌缺血住院或心搏骤停伴心肺复苏。卒中是次要终点。	阿托伐他汀减少主要终点：从安慰剂组的17.2%降至阿托伐他汀组的14.6%（P=0.048）。卒中从1.6%降至0.8%（P=0.045）。
FLORIDA，2002[55]	安慰剂 149mg/dl	氟伐他汀80mg 103mg/dl	1年	540	死亡、AMI、因再发不稳定型心肌缺血住院行冠脉再血管化或动态ECG检测到缺血	主要终点无显著性差异。 主要临床事件在安慰剂组为27.9%，氟伐他汀组为26.6%。
PROVE IT，2004[57]	普伐他汀40mg 95mg/dl	阿托伐他汀80mg 62mg/dl	2年	4162	死亡、AMI、因再发不稳定型心肌缺血住院行冠脉再血管化或卒中	阿托伐他汀的终点（22.4%）比普伐他汀的终点（26.3%，P=0.005）较少。阿托伐他汀减少死亡或AMI 18%（P=0.06）。
A-to-Z，2004[13]	安慰剂124mg/dl* 随后辛伐他汀20mg 81mg/dl*	辛伐他汀40mg 62mg/dl 随后辛伐他汀20mg 66mg/dl*	4个月 2年	4496	死亡、AMI、因再发不稳定型心肌缺血住院冠脉再血管化或卒中。	两组间无显著性差异。安慰剂对照期（达到4个月），主要终点在安慰剂组为8.1%，西立伐他汀治疗组为8.2%。在治疗2年时，事件发生率在安慰剂→西立伐他汀20mg组为16.7%，西立伐他汀40mg→西立伐他汀80mg组为14.4%（P=0.14）。
PACT，2004[54]	安慰剂 未检测治疗时的 LDL胆固醇	普伐他汀20～40mg 未检测治疗时 的LDL胆固醇	1个月	3408	死亡、AMI、因再发不稳定型心肌缺血住院。	主要终点无显著性差异，安慰剂组为12.4%，普伐他汀组为11.6%。
PRINCESS，在欧洲心脏学会上报告，2004	安慰剂 139mg/dl	西立伐他汀0.4mg 97mg/dL	3个月†	3605	心血管死亡、AMI、因再发不稳定型心肌缺血或CHF住院或卒中。	两组间无显著性差异。3个月时主要终点事件在安慰剂组为13.2%，西立伐他汀组为11.8%。

*中位数

†研究设计是随后的18个月期间两组都接受西立伐他汀每日0.4～0.8mg治疗。然而，由于研究提前终止而未能完成该项研究设计。

AMI，急性心肌梗死；CHF，充血性心力衰竭；ECG，心电图。



个试验的主要的效力测量都是相似的，但不完全一致，如表39-1所示。这些试验在作为ACS指标的辅助的冠脉再血管化的率也不同。 此外，MIRACL研究将这类操作作为排除标准，A-to-Z和PROVE IT患者中这类操作的率分别是44%和69%。这三项试验的另一个重要差别是MIRACL和A-to-Z排除了注册ACS事件时已使用一种他汀治疗的患者，而在PROVE IT研究中25%的患者有这种情况。除此，这三项试验都没有强求基线时总胆固醇或LDL胆固醇的低限，每个试验随机分组时总胆固醇上限是240～270mg/dl。

在MIRACL试验中，4个月时死亡、再梗死、心脏停搏或再发不稳定型心绞痛的复合效力测量显示，从安慰剂组的17.2%降低至阿托伐他汀组的14.6%（*P*=0.048）（图39-6A）。并且在代谢综合征[58]和老年患者[59]观察到阿托伐他汀80mg的持续获益。阿托伐他汀80mg最明显的效果表现在再发不稳定性心绞痛减少26%和卒中减少50%，即从安慰剂组1.6%降至阿托伐他汀组的0.8%，*P*=0.045）[60]。尽管卒中减少50%的可信区间是宽的，在MIRACL研究中阿托伐他汀80mg治疗4月观察到的卒中绝对减少为0.8%，这样可以有利地与包括有既往卒中或短暂缺血性发作史的患者的安慰剂对照组进行比较，积极降低胆固醇水平预防卒中（Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels，SPARCL）试验[61]中阿托伐他汀80mg治疗5年所观察到的卒中绝对减少1.9%相似。总之，MIRACL试验表明ACS后早期强化他汀治疗是有利而且有效的干预措施：这个试验结果可预测38例患者需要治疗4个月（治疗总数13位患者-年）可以预防1例死亡、再梗死，或再发不稳定型心绞痛，另有125例患者需要治疗4个月（31位患者-年）可以预防1例卒中。

PROVE IT研究中，2年时的死亡、再梗死、卒中、再发不稳定型心绞痛或未预期的冠脉再血管化的复合终点从普伐他汀40mg组的26.3%降至阿托伐他汀80mg组的22.4%（*P*=0.005）（图39-6 B）。6个月时两组间的差异达到统计学差异。因此，MIRACL试验证实在ACS后4个月期间大剂量他汀治疗优于安慰剂，而PROVEIT试验证实了在ACS后两年期间大剂量他汀治疗优于中等剂量他汀治疗。

相反，A-to-Z试验结果提示，ACS后早期与安慰剂相比，中等剂量他汀治疗很少或没有获益。A-to-Z试验的4个月安慰剂-对照期，辛伐他汀40mg组事件率为8.2%，而安慰剂组为8.1%（图39-6C）。然而，在A-to-Z试验的动态对照阶段，大剂量他汀治疗比中等剂量他汀治疗有更多的获益。例如，在4个月至2年期间，与使用辛伐他汀20mg治疗组相比，辛伐他汀80mg治疗组显著降低事件发生率[13]。因此，A-to-Z试验也支持ACS后大剂量他汀治疗的有效性。

强化他汀治疗能减少ACS后早期再发事件的机制是更大程度地降低了LDL胆固醇吗？很遗憾，三项关键随机试验的资料均不支持如此简单的解释。事实上，A-to-Z试验随机治疗4个月时，辛伐他汀40mg组的平均LDL胆固醇浓度为62mg/dl，安慰剂组为124mg/dl，而在MIRACL试验相同的时间点上，阿托伐他汀80mg组平均LDL胆固醇为72mg/dl，而安慰剂组为135mg/dl。因而这两个试验的积极治疗和安慰剂组之间LDL胆固醇降低并减少临床事件，而在A-to-Z试验中辛伐他汀40mg不减少临床事件。而且，MIRACL试验的分析结果并不能证实随机治疗期间LDL胆固醇浓度和缺血事件的危险存在相关[19]。因此，似乎在LDL胆固醇降低之外的其他因素决定着ACS后他汀治疗是否早期获益。

有证据提示，强化他汀治疗的抗炎作用可能与ACS后早期临床获益有关。例如，与安慰剂相比，阿托伐他汀能降低ACS后4个月时CRP水平达35%[62]。类似的，PROVE IT试验中阿托伐他汀80mg比普伐他汀40mg更大限度地降低CRP[57]。其他生物标志物也提示，他汀类药物的早期抗炎作用是重要的。此外，MIRACL试验中与分配至安慰剂组的初始血浆sCD40L浓度≤研究人群90百分位的患者相比，分配至安慰剂组的初始血浆sCD40L浓度高于研究人群90百分位的患者，有显著增高的缺血事件的危险。然而，阿托伐他汀治疗可完全抵消与初始sCD40L增高相关的高危险性[63]（图39-7）。其次，在PROVE IT试验中，ACS后他汀治疗30天后Lp-PLA_2 水平增高的患者预后不良，并且不依赖于LDL胆固醇和CRP水平。能阿托伐他汀80mg/d的大剂量治疗比普伐他汀40mg/d的中剂量治疗更大程度地降低Lp-PLA_2[30]。除此，ACS后早期他汀治疗的另一个潜在的有益抗炎作用涉及氧化型LDL的迁移和清除[64]，这已经在第8章进行了详细的讨论。

ACS后的长期随访中（即 2年）， LDL胆固醇的降低和炎症的抑制都有助于他汀治疗的获益。PROVEIT试验的一个重要结论是， LDL胆固醇低于70mg/dl和CRP小于2mg/L都独立地与预后改善相关[65]。而且，两项指标中任何一项都不存在获益

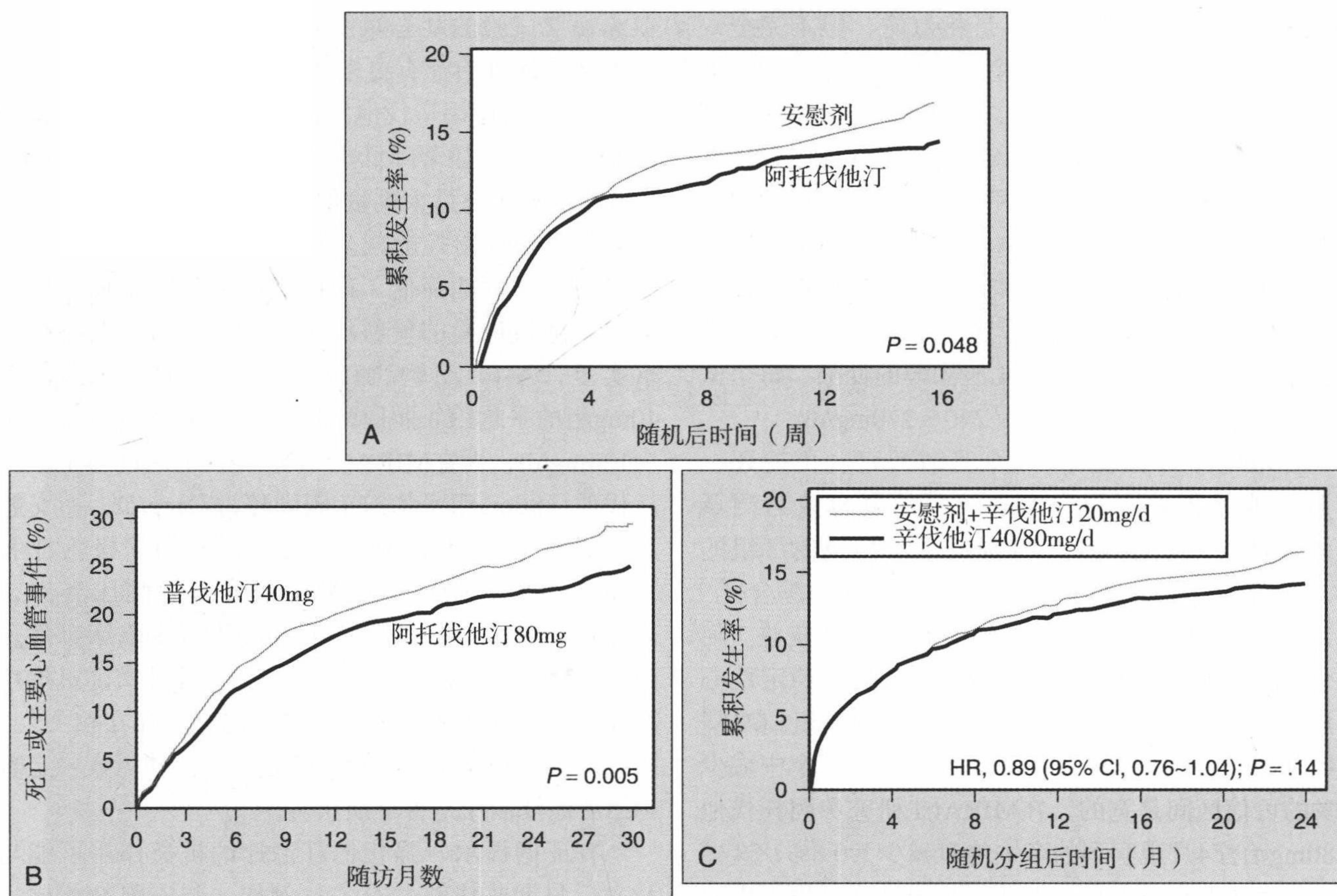


图39-6 急性冠脉综合征（ACS）后早期他汀治疗有效性的随机化试验研究。（A）3086例ACS患者中比较阿托伐他汀80mg/d与安慰剂治疗16周的效果，即积极降低胆固醇减少心肌缺血（MIRACL）试验。其中主要的结局指标，即死亡、再梗死、心搏骤停或再发不稳定型心绞痛的复合终点，从安慰剂组的17.4%降至阿托伐他汀组的14.6%。因此，这个试验证实，早期、强化治疗能改善ACS的短期临床后果。（B）另一项研究是 4162例ACS患者比较阿托伐他汀80mg大剂量治疗与普伐他汀40mg中剂量治疗2年的普伐他汀或阿托伐他汀评价和梗死治疗（PROVE IT）试验。其中，主要的后果指标是死亡、再梗死、卒中、再发不稳定性心绞痛和未预期的心肌再血管化，从普伐他汀组的26.3%降至阿托伐他汀组的22.4%。因此，这个试验证实在ACS的随访期间大剂量他汀治疗优于中剂量他汀治疗。（C）A-to-Z试验在4497例ACS患者总共2年的治疗期中比较了辛伐他汀即时中剂量至大剂量治疗（每日40mg 4个月，此后每日80mg）与延期小剂量治疗（安慰剂个4月，此后辛伐他汀每日20mg）的结局，其中主要的结局指标也是死亡、再梗死、卒中或再发ACS的复合终点，以中剂量至大剂量治疗组无显著性改善。然而，有一个后期分析比较了从4月至研究结束期间（即比较辛伐他汀每日80mg与辛伐他汀每日20mg）出现的事件，结果显示大剂量治疗组改善了后果。因此，A-to-Z试验的结果也支持ACS后早期强化他汀治疗。（From Refs. 13, 56, and 57, with permission.）

的低限阈值。此外，在PROVE IT试验中，阿托伐他汀80mg组的患者能获得的LDL胆固醇范围（<40，40～60，60～80和80～100mg/dl）和预后之间存在等级关系的益处，LDL胆固醇低于40mg/dl的患者预后最好[66]（图39-8）。同样获得的CRP水平小于1mg/L的患者比获得的CRP水平低于2mg/L的患者似乎预后更好[65]。

除了低密度脂蛋白胆固醇外，应该将C反应蛋白或其他的炎症指标作为急性冠脉综合征后的治疗靶目标吗?

动脉粥样硬化发病机制中炎症的作用、ACS后危险与炎症标志物例如CRP水平增高，以及他汀类药物降低CRP的效应引出一个问题：即是否应该将CRP（或其他炎症标志物）作为ACS患者主要的治疗靶目标？目前的资料不支持这种探讨，至少对于CRP是如此。此外，常规的范例是，动脉壁的炎症导致每升毫微克的炎性细胞因子产生，例如白介素的释放作用于肝，刺激合成和释放每升毫微克量的CRP。如此，肝放大了源自病灶炎症，例如血管的炎症刺激，然后通过循环中的CRP浓度反映出来。虽然这个示例可以解释动脉粥样硬化和CRP水平增高之间的关系，但是他汀治疗降低CRP不是必然反映了血管炎症的抑制。这是因为他汀类药物直接作用于肝而抑制CRP的表达[67,68]（图39-9）。因而，他汀治疗降低CRP可能主

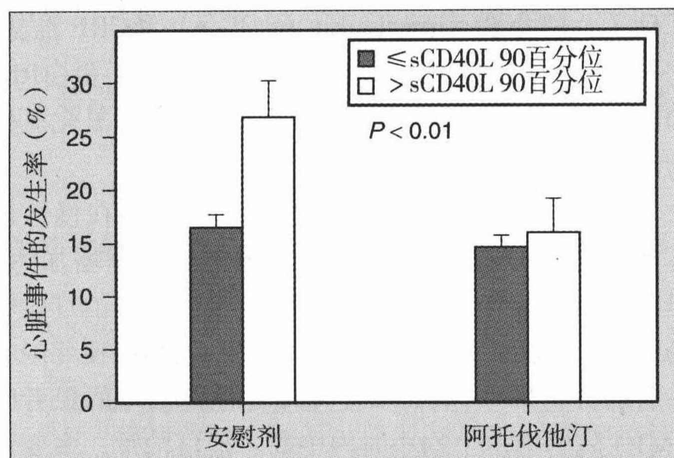


图39-7 高浓度可溶性CD40配体（sCD40L）可预示急性冠脉综合征（ACS）后短期危险性以及大剂量阿托伐他汀降低危险性。根据初始sCD40L水平并按研究人群的90百分位分成两类，以积极降低胆固醇减轻心肌缺血（MIRACLE）试验的16周时缺血终点事件的危险性绘图表示。在安慰剂组，sCD40L水平高于90百分位与危险增高相关，但在阿托伐他汀组该危险消除。这些资料显示，sCD40L标志的高促炎症状态可以识别出ACS后早期强化他汀治疗获益的高危人群。（From Ref. 63, with permission.）

要反映了肝源性CRP生成的抑制，而不是血管炎症的减弱。另一方面，CRP可能在动脉血栓形成上起直接作用，在这种情况下，他汀的抑制作用可能是有益的，无论主要在血管壁或在肝上发挥作用。例如，免疫组化和体外实验研究都证实CRP定位于动脉粥样硬化斑块，以及表明CRP对血管内皮和血管平滑肌细胞发挥一系列的毒性效应，这些都预期促进了动脉粥样硬化过程[69]。总之，已证实CRP是ACS后的一个危险标志，但还不是一个主要的治疗靶目标。

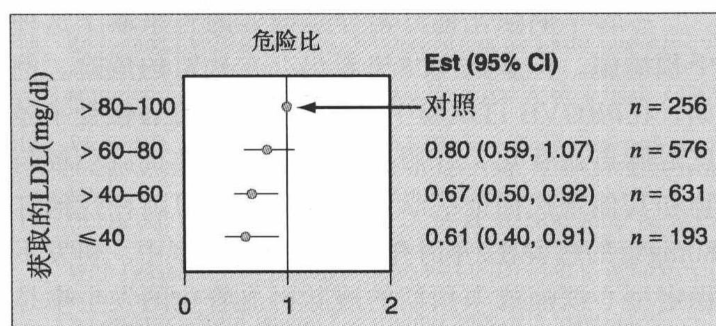


图39-8 PROVE IT试验中使用每日80mg阿托伐他汀治疗的患者获取的低密度脂蛋白（LDL）胆固醇水平和临床结局之间的关系。根据获取的LDL胆固醇水平，将主要终点事件（死亡、心肌梗死、卒中、不稳定型心绞痛或未预期的再血管化的复合终点）的危险性进行分层。并按年龄、性别、LDL胆固醇基线测量值、糖尿病和既往心肌梗死对资料进行了调整。对照组是治疗后LDL胆固醇降至80～100mg/dl的患者。这些资料提示，ACS后的预后与他汀治疗获得的LDL胆固醇水平呈负相关，而且这种关系没有可看出的低限。（From Ref. 66, with permission.）

强化他汀治疗的安全性

相对于这一点，本章聚焦在ACS后强化他汀治疗的有效性。然而，任何治疗决策必须基于有效性和安全性的利弊平衡。其中，有严重的不良反应，特别是横纹肌溶解症，可能出现在任何他汀药物及任何剂量。然而，大量的临床试验已经证明了阿托伐他汀80mg的明显安全性。例如，综合MIRACLE和PROVE IT研究，治疗新目标（Treating to New Targets，TNT）评价[70]，以及积极降脂进一步减少终点事件（Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering，IDEAL）[71]和SPARCL试验，阿托伐他汀80mg治疗组的共59 000例患者一年中总共出现6例横纹肌溶解症，发生率不比安慰剂组观察到的高。而在A-to-Z试验中有9例使用每日80mg辛伐他汀治疗的患者出现了磷酸肌酸激酶（CK）增高超过正常上限10倍，并且伴有肌肉症状[13]。然而，没有一对一资料支持阿托伐他汀80mg/d比辛伐他汀80mg/d更加安全的结论。尽管众多的ACS患者可以安全地使用大剂量的他汀药

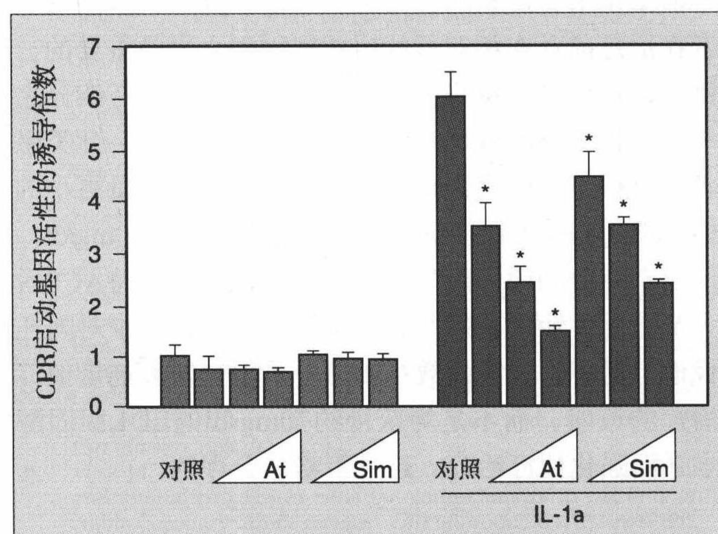


图39-9 他汀类药物直接作用于肝从而降低C反应蛋白基因的表达。已有资料显示，应用虫荧光素标记基因的方法，在培养的人类肝细胞瘤细胞中检测C反应蛋白（CRP）启动基因的活性。实验中，将未用白介素-1α刺激细胞和未使用他汀治疗时的启动基因的活性作为参考值。结果表明，在无白介素-1α刺激的条件下（图表左侧），阿托伐他汀和辛伐他汀都不影响CRP启动基因的活性。而在白介素-1α刺激的条件下（图表右侧），CRP启动基因的活性明显增高，但是这种反应需暴露于临床上相应浓度（1、3和10uM）的阿托伐他汀或辛伐他汀所抑制。这些结果证实，他汀类药物具有直接作用于肝而抑制CRP产生的潜能。其重要意义在于，是在使用他汀治疗的ACS患者观察到CRP降低可能并非必然反映在血管结构或其他肝外部位的抗炎作用，而更可能是其在肝内的抗炎作用。（From Ref. 67, with permission.）At，阿托伐他汀；Sim，辛伐他汀。



物治疗，但识别出能够增加他汀剂量诱导的横纹肌溶解症的危险因素是重要的，包括高龄、肾或肝功能障碍、甲状腺功能减低症和低体重，并且可根据不同的临床情况进行个体化治疗。

临床试验向临床实践的转化

第一部分基于MIRACLE和PROVE IT的资料，国家胆固醇教育计划推荐对心血管事件高危的患者包括近期的ACS患者，LDL胆固醇靶目标应低于70mg/dl[72]。这个推荐似乎与阿托伐他汀80mg LDL胆固醇平均值为62～72mg/dl的临床试验结果是一致的。然而，重要的是要认识到这些试验证实的早期强化他汀治疗的有效性并不是特定剂量才能取得一个理想的LDL胆固醇靶目标，而是对所有分配到治疗组的患者都使用同一剂量。第二，PROVE IT试验发现，阿托伐他汀80mg组能进一步降低LDL胆固醇水平，因而可以进一步降低危险，甚至对LDL胆固醇水平小于40mg/dl的患者也有效。因此，当因较高的他汀剂量可能使LDL降得更低就减少治疗强度并获益70mg/dl的LDL胆固醇水平似乎是不合逻辑的。第三，要认识到有许多ACS患者在治疗前存在相对低的LDL胆固醇水平是重要的。例如，A-to-Z试验的安慰剂患者在稳态时，有四分之一的患者的LDL胆固醇低于105mg/dl[13]。而且，此类患者中有很多人使用比临床试验证实有效的剂量更小的他汀类药物也可以获得LDL胆固醇水平低于70mg/dl，但没有充分的循证医学证据。因此，鉴于支持ACS后大剂量他汀治疗有效性和安全性的资料，至少对阿托伐他汀而言，对大多数ACS患者采用初始大剂量他汀治疗的策略，而不是为获得约70mg/dl的LDL胆固醇水平而强化他汀治疗，这种策略是合理的。

他汀治疗的撤药

本章和前面的章节已经将支持他汀在降低心血管危险性方面的有效性强有力证据按目录分类。然而，考虑到他汀治疗撤药的潜在后果是重要的，因撤药通常发生在因急性疾病而住院的患者或当患者对处方治疗无依从性时。这是否会存在与他汀撤药相关的心血管危险反弹性增加呢？

实验室资料表明存在这种可能。停止慢性他汀治疗后几天内，血流介导的动脉扩张、血小板凝聚性和危险标志物的血浆水平返回至治疗前水平，如$sCD_{40}L$、白介素（interleukin-6，IL-6）和CRP[73,77]。此外，在一些研究中，中断他汀治疗导致G-蛋白Rho和Rac反弹性过度激活，造成氧化应激和一氧化氮生物活性的抑制。

尽管在稳定型冠状动脉性心脏病患者在慢性他汀治疗撤药6周内没有观察到ACS的发生率增加[80]，但在ACS患者有一些证据表明中断慢性他汀治疗能够造成临床上相关的危险。例如，在一项心肌梗死国家注册的分析中[51]，有35%使用慢性他汀治疗的患者因AMI住院的第一个24小时内中断了他汀治疗。多变量分析显示，与继续使用他汀治疗的患者相比，中断他汀治疗患者的院内并发症（包括死亡）的危险性极大地增高。另外，血小板受体抑制与缺血综合征治疗（Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management，PRISM）试验分析[81,82]，与继续使用他汀治疗的患者相比，因ACS住院时中断先前他汀治疗的患者在7天和30天时死亡或再梗死的危险增加（P=0.03和P=0.06）。除此以外，GRACE注册分析提示，因ACS住院时中断先前他汀治疗导致的死亡、再梗死或卒中的危险与从未使用他汀治疗的患者相似，但高于住院后继续使用他汀治疗的患者[53]。这些分析的实际意义是，对因ACS住院的患者尽可能地不要中断他汀治疗。但仍未明确的是，是否初始或中断他汀治疗会影响因其他急性内科或外科疾病而住院患者的结局。

未来的方向

尽管早期强化他汀治疗是有效的且采取了这种干预措施，但多数ACS患者仍存在残留的危险。例如，在PROVE IT试验中，尽管大多数患者接受了经皮冠脉再血管化，并服用了塞氯吡啶类抗血小板药物和其他现代循证医学证据的治疗，但阿托伐他汀80mg组的患者在2年时死亡、再梗死、卒中、再发不稳定型心绞痛或未预期的冠脉再血管化的发生率是22.4%。因而，迫切地需要开展和应用其他的治疗策略以降低ACS后危险，包括那些有益的修饰型脂蛋白。其中，可能的方法包括应用胆固醇酯传输抑制剂或模拟apoA-I结构和功能的化合物升高HDL胆固醇、增加一种胆固醇吸收抑制剂以最佳地使用他汀类药物、激活过氧化物酶体增殖体-激活型受体、拮抗内生性大麻素受体。临床医师、研究人员和患者正热切地等待着试验结果以检验这些方法。



致谢

感谢美国退伍军人事务部医学研究服务处的支持。

（卢明瑜　译）

参考文献

1. American Heart Association: 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2002.
2. Abdallah MH, Arnaout S, Karrowni W, Dakik HA: The management of acute myocardial infarction in developing countries. *Int J Cardiol* 2006;111:189–94.
3. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488–1497.
4. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
5. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators: Invasive compared with noninvasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999;354:708–715.
6. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al: Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
7. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al: Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104.
8. Giroud D, Li JM, Urban P, et al: Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69:729–732.
9. Rosenson RS: Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:933–940.
10. Fresco C, Maggione AP, Signorini S, et al: Variations in lipoprotein levels after myocardial infarction and unstable angina: The LATIN trial. *Ital Heart J* 2002;3:587–592.
11. Henkin Y, Crystal E, Goldberg Y, et al: Usefulness of lipoprotein changes during acute coronary syndromes for predicting post-discharge lipoprotein levels. *Am J Cardiol* 2002;89:7–11.
12. Shephard MDS, Hester J, Walmsley RN, White GH: Variation in plasma apolipoprotein A-I and B concentrations following myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1990;27:9–14.
13. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
14. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB: Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1991;115:687–693.
15. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al: Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002;105:1162–1169.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
17. Berge KG, Canner PL, Hainline A Jr: High-density lipoprotein cholesterol and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1982;66:1176–1178.
18. Goldbourt U, Cohen L, Neufeld HN: High-density lipoprotein cholesterol: prognosis after myocardial infarction. The Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Int J Epidemiol* 1986;15:51–55.
19. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al: High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26:890–896.
20. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al: High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707–714.
21. Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, et al: Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non–ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006;98:711–717.
22. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383–1389.
23. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
24. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
25. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
26. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al: Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775–778.
27. Toutouzas K, Drakopoulou M, Mitropoulos J, et al: Elevated plaque temperature in non-culprit *de novo* atheromatous lesions of patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:301–306.
28. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al: Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5–12.
29. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–424.
30. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Circulation* 2006;113:1745–1752.
31. Varo N, deLemos JA, Libby P, et al: Soluble CD40L. Risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1049–1052.
32. Ray KK, Morrow DA, Shui A, et al: Relation between soluble intercellular adhesion molecule-1, statin therapy, and long-term risk of clinical cardiovascular events in patients with previous acute coronary syndrome (from PROVE IT-TIMI 22). *Am J Cardiol* 2006;98:861–865.
33. Macin SM, Perna ER, Farias EF, et al: Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005;149:451–457.
34. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A: Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994;90:5–11.
35. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129–1135.
36. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, et al: Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:r21–r26.
37. Dupuis J, Tardif J-C, Cernacek P, Théroux P: Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;99:3227–3233.
38. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al: Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005;111:2356–2363.
39. Nofer J-R, Tepel M, Kehrel B, et al: Low-density lipoproteins inhibit the Na+/H+ antiport in human platelets: a novel mechanism enhancing platelet activity in hypercholesterolemia. *Circulation* 1997;95:1370–1377.
40. Rosenson RS, Lowe GDO: Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998;140:271–280.
41. Lacoste L, Lam JYT, Hung J, et al: Hyperlipidemia and coronary disease: correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995;92:3172–3177.
42. Ferro D, Basili S, Alessandri C, et al: Inhibition of tissue-factor-mediated thrombin generation by simvastatin. *Atherosclerosis* 2000;149:111–116.
43. Notarbartolo A, Davi G, Averna M, et al: Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:247–251.



44. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al: Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: The ESTABLISH Study. *Circulation* 2004;110: 1061–1068.
45. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–1080.
46. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al: Effect of recombinant apo A-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292–2300.
47. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al: Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1675–1682.
48. Stenestrand U, Wallentin L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA): Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285: 430–436.
49. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al: Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001;357:1063–1068.
50. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, et al: Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;287:3087–3095.
51. Fonorow GC, Wright RS, Spencer FA, et al: Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96: 611–616.
52. Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, et al: Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006;27:1799–1804.
53. Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ: Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: The GRACE study. *Ann Intern Med* 2004;140:857–866.
54. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al: Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: The Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004;148:e2.
55. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al: Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002;23:1931–1917.
56. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;85:1711–1718.
57. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
58. Schwartz GG, Olsson AG, Szarek M, Sasiela WJ: Characteristics of metabolic syndrome: relation to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome. An analysis of the MIRACL trial. *Diabetes Care* 2005;28: 2508–2513.
59. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al: Effects of high-dose atorvastatin in patients ≥65 years of age with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:632–635.
60. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, et al: Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: A Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Substudy. *Circulation* 2002;106;1690–1695.
61. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355: 549–559.
62. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al: High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003;108:1560–1566.
63. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al: Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study. *Circulation* 2004;110:386–391.
64. Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, et al: High-dose atorvastatin reduces plasma levels of oxidized LDL in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial. *Circulation* 2004;110: 1406–1412.
65. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28.
66. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al: Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1411–1416.
67. Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, et al: Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice *in vivo* and in cultured human hepatocytes *in vitro*. *Blood* 2004;103:4188–4194.
68. Voleti B, Agrawal A: Statins and nitric oxide reduce C-reactive protein production while inflammatory conditions persist. *Mol Immunol* 2006;43:891–896.
69. Verma S, Yeh ETH: C-reactive protein and atherothrombosis—Beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R1253–R1256.
70. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
71. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
72. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720–732.
73. Taneva E, Borucki K, Wiens L, et al: Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol* 2006;97:1002–1006.
74. Chu CS, Lee KT, Lee MY, et al: Effects of atorvastatin and atorvastatin withdrawal on soluble CD40L and adipocytokines in patients with hypercholesterolemia. *Acta Cardiol* 2006;61: 263–269.
75. Li JJ, Chu JM, Zhang CY, et al: Changes in plasma inflammatory markers after withdrawal of statin therapy in patients with hyperlipidemia. *Clin Chem Acta* 2006;366:269–273.
76. Lee KT, Lai WT, Chu CS, et al: Effect of withdrawal of statin on C-reactive protein. Clin Cardiol 2004;102:166–170.
77. Puccetti A, Pasqui AL, Pastorelli M, et al: Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation. *Thromb Haemost* 2003;90:476–482.
78. Vecchione C, Brandes RP: Withdrawal of 3-hydroxy–3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors elicits oxidative stress and induces endothelial dysfunction in mice. *Circ Res* 2002;91:173–179.
79. Endres M, Laufs U: Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke* 2004;35(suppl 1):2708–2711.
80. McGowan MP, Treating to New Target (TNT) Study Group: There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patients. *Circulation* 2004;110:2333–2335.
81. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al: Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446–1452.
82. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al: Withdrawal of statins in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107:e27.
83. Schwartz GG, Olsson AG: The case for intensive statin therapy after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl): 45F–53F.

第 40 章

特殊患者人群：移植受者

Hallvard Holdaas, Jon A. Kobashigawa, Bengt Fellstrøm 和 Alan G. Jardine

引言

实体器官移植目前已成为许多终末期器官衰竭患者的治疗选择。其中，肾、心脏、肝以及在一定程度上胰腺和肺的移植也作为可靠的治疗方式，目前已经得到普遍认可。近几十年来，随着急性排斥期和抗感染治疗手段的进步以及手术过程的改进，移植物及患者短、长期生存率均得到了较大提高。美国卫生资源和服务管理部门2006年度关于器官获取和移植的报告显示：肾和胰腺移植患者的1年生存率最高，分别为95%和98%；肝和心脏移植患者的1年生存率分别为87%和85%[1]。

然而，过早出现的心血管并发症仍然是影响肾或心脏移植患者长期生存率的主要因素[2-4]。许多移植患者在接受移植时便已经患有心血管疾病或者具有多种心血管疾病发生的危险因素，而且心脏移植患者则有可能罹患心脏移植物血管病变（cardiac allograft vasculopathy，CAV）这一冠状动脉疾病[4]。肝移植患者发生心血管并发症的危险因素并不同于心脏和肾移植患者，这主要是因为该类患者由于长期存在的肝病，其本身已经存在血流动力学及代谢方面的变化[5]。尽管如此，心血管并发症仍然是影响肝移植患者长期生存率的重要因素[6,7]。

目前有关血脂异常作为实体器官移植后心血管疾病发生危险因素的依据尚不充分，相关证据主要来自于观察性研究和（或）对登记的肾移植患者及少部分心脏移植患者数据的分析。相比之下，肝和肺移植患者的研究数据则能更好地说明血脂异常与心血管疾病的相关性。

近10～15年来，普通人群中使用他汀类药物干预血脂异常的相关研究众多，也积累了许多他汀类药物治疗血脂异常的成功经验[8]。然而，在实体器官移植患者中进行的类似研究却很少。

有一项大型随机对照研究显示，使用他汀类药物降低肾移植患者的血脂水平有助于降低心源性并发症的发病率和死亡率[9,10]。另有两项关于心脏移植患者的随机研究显示，使用他汀类药物降低患者的血脂水平具有预防心血管并发症的作用[11-13]，尽管这种获益主要集中在多效性作用（炎症和免疫效应）。目前尚无在肝、肺和胰腺移植患者中进行的随机对照研究用以证实降血脂在降低心血管疾病发生风险方面的作用。

肾移植

肾移植患者发生血脂增高的原因比一般人群要复杂。其中，免疫抑制剂及同时服用的其他药物如利尿剂和β受体阻断剂可对患者的血脂水平造成不良影响。肾功能的损害（伴或不伴蛋白尿）也是患者血脂异常的原因之一[14-17]。总胆固醇和低密度脂蛋白



（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇升高的已知危险因素有肥胖、男性及种族[18,19]。

肾移植后患者血脂蛋白水平的变化主要表现为总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的升高[20-24]，典型的表现为总胆固醇升高25%～30%[20,25]。高胆固醇血症发生的时间主要集中在移植后3～6个月，并在移植 12个月以后血脂维持在一高水平[26-28]。据估计约60%的肾移植患者总胆固醇水平高于240mg/dl（6.2mmol/L），LDL胆固醇水平高于132mg/dl（3.4mmol/L）[29]。但移植后高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇水平的变化不尽相同，有研究认为HDL水平在移植后并无改变，也有发现其升高或降低的报道[17,30,31]。这种差别可能与不同研究中皮质类固醇药物使用剂量的差异有一定关系。另有研究认为移植后甘油三酯水平升高[21,23,29]、载脂蛋白B和脂蛋白a水平升高、氧化LDL水平可能升高[32,33]。除此之外，还有研究认为肾移植患者的胆固醇吸收率增加[34]。

影响移植患者血脂水平的一个特殊因素是免疫抑制剂的使用。皮质类固醇药物促进了胰岛素抵抗，导致继发性高胰岛素血症、脂蛋白脂酶活性下降、过量产生甘油三酯并分泌极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）[35]。以肾移植患者为对象的多个研究均发现，皮质类固醇药物使用剂量与高脂血症的发生具有显著相关性[28,36,37]。在一项皮质类固醇清除试验中，停用皮质类固醇药物后患者总胆固醇和LDL胆固醇水平发生了显著的下降，这提示皮质类固醇药物具有导致高胆固醇血症的副作用[38,39]。高脂血症也与神经钙蛋白拮抗剂（calcineurin inhibitor，CNI）的使用有关，如环孢素A和他克莫司[28,40-42]。联合使用环孢素 A、泼尼松和硫唑嘌呤的肾移植患者的总胆固醇水平比那些只接受泼尼松和硫唑嘌呤治疗的患者高出30～36mg/dl（0.8～0.9mmol/L），而且环孢素A的谷浓度与LDL胆固醇水平具有相关性[43]。环孢素 A可通过多种途径干扰脂质代谢。泼尼松清除率下降可能与LDL受体合成和结合下降有关[44,45]。甘油三酯水平的升高可能与脂蛋白脂酶活性受到抑制有关[46]。环孢素 A还可通过干扰胆酸的生物合成途径，引发高胆固醇血症[47]。

目前普遍认为，环孢素A对总胆固醇、LDL胆固醇和甘油三酯的损害作用要高于他克莫司[40,48]，而接受他克莫司治疗的患者相比那些接受环孢素 A治疗的患者其高脂血症的发生率和严重程度都较低。有报道把环孢素A改为他克莫司治疗后，患者LDL胆固醇水平下降20%～25%[49,50]。Wissing 等[50]认为将治疗药物改为他克莫司与患者LDL水平的下降显著相关。不过，该作者还发现将他汀类药物与环孢素A联用可以更有效地解决血脂异常问题[51]。

增殖信号抑制剂（proliferation-signal inhibitors，PSIs）依维莫司和西罗莫司比神经钙蛋白拮抗剂具有更强的引发高脂血症的作用[52-54]。PSIs影响血脂水平的机制可能与改变脂蛋白脂酶的活性[55]、增加VLDL的分泌和甘油三酯的产生有关[56]。干扰胰岛素依赖的信号传导途径也被认为是PSIs影响血脂代谢的机制之一[56]。不管具体机制如何，患者血脂水平与PSIs药物的谷浓度是相关的，在接受移植后随着PSIs药物浓度的降低，患者血脂水平也随之下降[48,52,57]。Blum[58]对肾移植术后改用西罗莫司治疗的两个大型对照研究中患者血脂变化的数据进行了分析：西罗莫司治疗组患者的血脂水平高于对照组，但是这种差别随着时间的推移而消失了；在移植术后1年，西罗莫司5mg/d治疗组患者的平均总胆固醇浓度比对照组高30mg/dl（0.8mmol/L），这种差别可能与使用他汀类药物有一定关系。

相比之下，硫唑嘌呤、麦考酚酸（mycophenolic acid，MPA）、麦考酚酸酯的活性代谢物（mycophenolic mofetil，MMF）或者肠溶衣霉酚酸钠（enteric-coated mycophenolate sodium，ES-MPS）则不会对移植患者的血脂水平产生不良作用[59]。当接受环孢素A和泼尼松治疗的患者与接受环孢素 A 和MMF治疗的移植患者相比时发现，前者高胆固醇血症的发生率要显著增加[60]。若将肾移植患者的治疗药物由环孢素A/硫唑嘌呤换成MMF后，其总胆固醇及甘油三酯的水平将得到改善[61]。

肾移植患者血脂异常与心血管事件发生的相关性

随着免疫抑制剂治疗的改进，移植物的存活率得到了明显提高。尽管如此，肾移植患者的预期寿命仍然远远低于非移植人群[62,63]，这主要是与过早发生的心血管疾病有关。而且过早发生的心血管疾病是移植肾功能良好患者死亡的首要原因[62,64-67]。Lindholm等的一项研究表明，缺血性心脏病是移植肾功能良好患者发生死亡的主要原因，也是移植后长期生存患者丧失移植物的首要原因[65]。欧洲透析和移植学会（European Dialysis and Transplant Association，

EDTA）登记的数据表明，40%～45%的肾移植患者死于心血管疾病[62]。此外，在一项以肾移植患者为研究对象、评估来适可（一种降脂药）药效的实验研究（Assessment of Lescol in Renal Transplantation，ALERT）中，其核心试验及扩展试验的安慰剂组数据表明，约50%肾移植患者的死亡应归因于心血管并发症[9,10]（图40-1）。最近的一项研究显示，接受肾移植的患者发生急性心肌梗死的风险比等待接受移植的患者低17%[68]。尽管如此，肾移植患者发生心脏不良事件的风险仍高于普通人群数倍之多[63]。

有一些研究结果试图证实肾移植患者的血脂异常与发生心血管不良事件的风险相关联，这主要是一些基于登记数据的小规模的观察性研究[3,17,22,28,64,69-75]。Kasiske等将一项有关肾移植患者发生心血管风险的队列研究结果与使用Framingham心血管风险因子预测的数据进行了对比，结果提示吸烟、糖尿病、总胆固醇水平、LDL胆固醇水平及血压均与心血管不良事件的发生相关[3]。尽管Framingham危险积分能够预测肾移植术后缺血性心脏病的发生风险，但却往往会低估这种发病风险，特别是当患者伴有糖尿病时[3]。在肾移植患者中，能致动脉粥样硬化的血脂水平与心血管事件发生的相关性并不如普通人群那样明显。

ALERT是一项前瞻随机性试验研究，它以肾移植患者为对象对患者血脂水平与心血管事件（心肌梗死或心脏性死亡）的相关性进行了分析[10,76]。研究对象的基本特征可参照之前的报道[77]。研究者发现LDL胆固醇是安慰剂组患者（n=1052）发生冠状动脉事件的主要危险因素，若患者LDL胆固醇水平增加38mg/dl（1mmol/L）时，其发生冠状动脉事件的风险将增加41%[10,76]，当LDL胆固醇水平增加76mg/dl（2mmol/L）时，该风险将增加1倍[78]。不仅如此，研究者还发现所有的血脂均与心肌梗死或心源性死亡具有明确的相关性：总胆固醇增加38mg/dl（1mmol/L）时，心血管事件增加31%；甘油三酯增加88mg/dl（1mmol/L）时，心血管事件增加11%。此外，高甘油三酯水平和低HDL胆固醇水平具有与高LDL胆固醇相似但较弱的作用。HDL胆固醇增加38mg/dl（1mmol/L）时，心源性事件发生风险减少45%[10,76]。由此，在肾移植患者中，致动脉粥样硬化因子水平与心血管事件发生风险的相关性得到了证实。

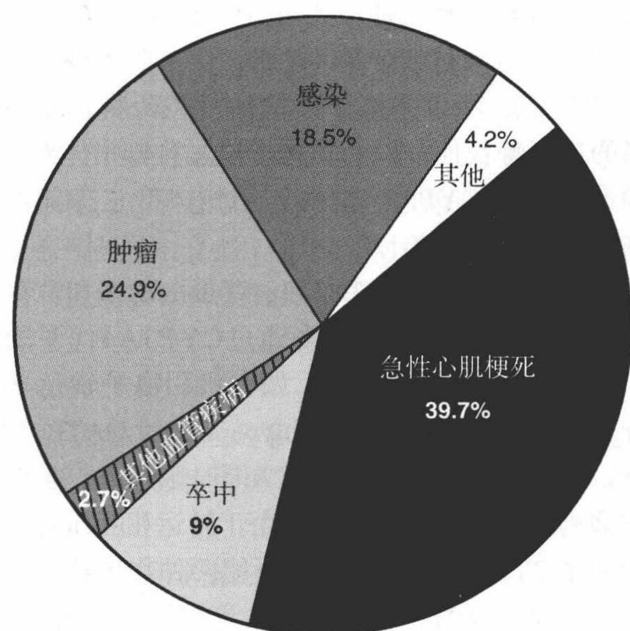


图40-1 ALERT试验中安慰剂组肾移植患者死亡原因分布图。（Adapted from Ref. 9.）

除了血脂水平作为危险因素之外，肾移植术后肾功能本身对于心血管事件的发生也有影响。肾功能损害及移植肾丢失均可导致心血管事件发生率增加[79-82]。Fellstrøm等对于ALERT试验数据的分析表明，移植肾功能的丧失几乎使急性心源性事件、非心血管源性死亡或所有其他原因死亡的风险增加一倍[14]。移植肾功能的下降，即使没有完全丧失功能，也是心血管事件发生的一项危险因素[14,15]。同一分析还认为，传统的危险因素如年龄、糖尿病、冠状动脉疾病史、血压、吸烟及男性也是肾移植患者发生心血管事件的危险因素：糖尿病患者的心血管事件发生率几乎是非糖尿病患者的两倍；除此，既往曾患冠状动脉心脏病的患者发生风险是那些未曾患过冠状动脉心脏病患者的3倍；随着年龄的增加，心血管事件的发生率也在增加[14,78]；吸烟与心血管事件发生风险增加有关[14]，这与之前的报道结果一致[3,83]。综上所述，根据ALERT试验安慰剂组患者的数据，我们确立了肾移植患者致动脉粥样硬化因子水平与心源性事件的相关性，这与之前在其他人群进行的大规模试验的结果是一致的[76]。

肾移植患者血脂异常的治疗

肾移植受体患者的降脂治疗存在一定的难度。在肾移植手术后，仅仅通过限制饮食[84-86]或生活方式的干预（如运动[87]），往往不能够完全控制高脂



血症。因此，除了饮食调节外，有必要加入药物治疗。几年前，还没有确认哪一种降脂药物可以安全而有效地用于肾移植患者，同时能够对患者的免疫治疗产生最小的或是可以预知的影响。结果导致医生往往不愿意让患者使用除了他汀类药物以外的降脂药物，主要是为了避免复杂的药物间相互作用，以及害怕出现横纹肌溶解症。例如，以胆汁酸多价螯合剂（树脂）为例，已经明确考来烯胺（cholestyramine）会影响环孢素A的吸收[88]。然而，如果将考来烯胺与环孢素A的摄入时间相隔4小时，则观察到的环孢素A的峰值浓度或暴露-时间曲线下面积就没有明显的变化[89]。另外，当患者血甘油三酯水平升高时，就不应该使用胆汁酸树脂，因为该类药物会增加血甘油三酯的浓度[48]。此外，有研究报道称患者使用树脂的依从性很低[72]。除此以外，苯扎贝特、氯贝丁酯、非诺贝特和吉非贝奇，都会刺激脂蛋白脂酶的活性，促进富含甘油三酯的脂类分解，并抑制肝VLDL胆固醇的产生[48]。因此，必须减少氯贝丁酯的剂量，以降低发生肌炎/横纹肌溶解症的风险。由于会出现累积毒性反应，所以，氯贝丁酯不能和他汀类药物联合应用于实体器官移植的患者[90]。还有，患者对烟酸类药物的耐受性较差，因此该药物不能被广泛应用于移植患者[91]。而且，烟酸的持续释放形式，能纠正较低的HDL胆固醇，但会增加导致肝毒性的风险，应该避免使用[92,92]。临床中将普罗布考用于实体器官移植的经验较少[48]。

大规模的临床试验已经证实，推荐将他汀类药物用于治疗原发性和继发性脂质代谢异常[8]。同样，他汀类药物也是治疗肾移植受体患者血脂异常的重要工具。目前有六种可以选用的他汀类药物——辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀，它们都能够降低LDL胆固醇。其中，瑞舒伐他汀用于器官移植的经验较少，而其他五种药物都被广泛用于实体器官移植受体[94,95]。

在足够的剂量下，他汀类药物能够有效地降低肾移植患者的总胆固醇和LDL胆固醇[85,96-109]。然而，很难在所有患者中达到由美国心脏协会[112]和美国胆固醇教育计划[110,111]所推荐的正常人群血脂所达标浓度，以及肾移植患者专有的血脂达标浓度[113]。依折麦布是一种新药，该药物新的作用机制是通过阻断小肠上皮细胞的刷状缘吸收饮食中和胆汁中的胆固醇[114]。单独应用依折麦布（10mg/d）或与他汀类药物联合应用，能够将患者的LDL胆固醇水平降低约20%。尽管目前还没有将依折麦布广泛应用于实体器官移植患者，但小规模的肾移植和心脏移植受体临床试验证实，该药物无论是单独应用还是与他汀类药物联合应用，都是有效而安全的[118-124]。

鱼油中提取物-ω-3脂肪酸、二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid，EPA）和二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA），能够降低VLDL胆固醇和甘油三酯水平[125]。然而，最近的一项肾移植患者随机对照试验结果显示，该类药物除了能够轻度降低甘油三酯水平外，并不能给患者带来其他任何益处[126]。

他汀类药物在移植受体中的药代动力学相互作用

总的来说，通过CYP3A4代谢的他汀类药物，如洛伐他汀、辛伐他汀和阿托伐他汀，经常会与CYP3A4抑制剂类的药物，如大环内酯类抗生素、吡咯抗真菌药和肽酶抑制剂等，发生药物间相互作用。然而，在移植受体患者中，他汀类药物和免疫抑制药物会出现新的并发症。几种使用最广泛的免疫抑制剂，如环孢素A、他克莫司、西罗莫司和依维莫司，都是通过CYP3A4代谢[127]。环孢素A和他克莫司的药代动力相互作用已经被广泛研究，尤其是它们的相互作用可以升高他汀类药物的血药浓度。

除了普伐他汀和瑞舒伐他汀，所有的他汀类药物在排泄前都能够被完全代谢。阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀的代谢主要通过CYP3A4调节。普伐他汀也有部分通过CYP3A4代谢，但主要受许多种结合反应影响，所以不同于其他他汀类药物，大约有10%的口服普伐他汀以药物原形通过肾排出体外[128]。氟伐他汀也是CYP3A4的酶作用物，但它主要通过CYP2C9代谢[128]。

许多药物对于CYP3A4和p-糖蛋白的亲和性存在一定的重叠[129]，而且有许多通过CYP3A4代谢的药物，也通过其他分子转运，如有机阴离子转运多肽（organic anion transporting polypeptides，OATP）[130]。因此，当他汀类药物与环孢素A同时服用时，会增加其在体内的作用时间，可能是由于转运相互作用或由于抑制了CYP3A4的代谢，也可能两种作用都存在。当考虑到这一点时，值得我们注意的是，环孢素A与血浆脂蛋白高度结合，总体的降脂效应会增加环孢素A的游离部分。Akhlaghi等研究发现，辛伐他汀类似物能够使环孢素A游离部分增加三分之一。



同时服用环孢素A和阿托伐他汀会导致后者的血浆浓度增加约六倍[96]。然而，他克莫司并不会影响肾移植患者阿托伐他汀的药代动力学，表明应该将他克莫司作为需要他汀类药物治疗的移植患者的CNI选择[106]。对于其他他汀类药物的研究，也得出相似的结果。当洛伐他汀与环孢素A同时服用时，会使前者的血浆浓度增加20倍[132]，而且不同的研究表明，当普伐他汀与环孢素A同时服用时，会使普伐他汀的血浆水平增加5～23倍[132,133]。当有环孢素A存在时，服用20mg辛伐他汀会增加该药3倍的血浆浓度水平[134]，氟伐他汀的血浆水平会增加约2倍[135]。当存在环孢素A时，氟伐他汀（80mg XL）能延长释放公式的曲线下面积，大约会增加2倍[101]。最后，对于心脏移植受体患者，环孢素A会增加瑞舒伐他汀的曲线下面积7～11倍，而环孢素A的药代动力学没有明显变化[94]。总的来说，他汀类药物对于环孢素A和他克莫司的药代动力学影响，相对于他汀类药物自身的变化，临床意义较小[90]。

除了氟伐地汀和普伐他汀，所有的他汀类药物都有过移植患者出现横纹肌溶解症的个案报道[136-148]。总的来说，患者对于他汀类药物的耐受性较好，但对于长期需要他汀类药物治疗的移植患者，临床上需要警惕因药物间相互作用而导致的肌病。

肾移植受体降脂治疗的效果

在ALRERT试验前，没有进行过关于实体器官移植患者使用他汀类药物治疗的前瞻性随机试验，只有一个由Cosio等完成的观察性研究，该研究结果认为使用他汀类药物治疗可能是有益的[149]。Cosio等对其原始数据分析得出，他汀类药物的使用与患者的生存率没有明显的相关性，但经过对受体患者年龄、移植时间和血清胆固醇的数据校正后，这种相关性就变得有意义了[149]。

在ALERT试验中，使用氟伐他汀治疗可以显著降低患者总胆固醇和LDL胆固醇水平。治疗前，这些患者LDL胆固醇的平均基线值为4.1mmol/L（159mg/dl），整个研究中氟伐他汀治疗组患者表现为LDL胆固醇值的持续降低：倍增剂量前的平均值为3.1mmol/L（120mg/dl），研究结束时的平均值为2.7mmol/L（104mg/dl）[9,10]。研究的主要复合观察终点为出现重要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE），包括心脏性死亡、非致死性心肌梗死和接受了冠脉介入治疗，结果显示MACE非显著性地降低了19%。其后核心ALERT试验进行的是ALERT扩展试验，是为期2年的开放性扩展研究，所有的患者都接受氟伐他汀治疗。结果显示，LDL胆固醇值较基线值降低了36%，更重要的是，氟伐他汀组患者的MACE风险降低了29%，心源性死亡和非致死性心肌梗死的风险降低了36%[9]。

在核心ALERT试验中，研究人员观察到心源性死亡和非致死性心肌梗死的风险降低了35%，LDL胆固醇绝对值净减少了39mg/dl（1mmol/l）。与安慰剂组相比，氟伐他汀将心源性死亡的风险显著降低了38%，并将首次明确的非致死性心肌梗死的风险降低了35%。本项研究中，他汀类药物对心血管事件的影响可能被低估，因为安慰剂组有14%的患者中途退出。然而，数据显示有31例肾移植患者使用他汀类药物治疗5年，可以预防心源性死亡或非致死性心肌梗死，对于该类患者群来说是相对较小的治疗成本。

ALERT研究中所得出的氟伐他汀结果-LDL胆固醇减少1mmol/L（39mg/dl）及心血管事件下降35%，与在非移植患者群中所进行的大规模他汀类药物研究试验结果相似[76]。

这些试验数据是由ALERT核心试验得出的[10]，而ALERT扩展实验[9]的结果表明氟伐地汀能够预防肾移植受体患者心脏病的发病率和死亡率（图40-2）。需要注意的是，在ALERT试验的全部随访期内，95%的安慰剂组和氟伐地汀组患者都同时接受心血管药物的治疗，表明了这组人群的心血管状况的复杂性。

另外，剩下的一个问题是肾移植后接受他汀类药物治疗的最佳起始时间。我们推荐他汀类药物治疗应该在移植术后较早开始，也就是几天或几周内。这是基于SOLAR研究的试验结果提出的。该项研究是一项针对肾移植患者的随机、安慰剂对照试验，氟伐地汀在肾移植术后2天内开始服用[103]。结果发现，治疗组和安慰剂组患者在肌肉骨骼症状、转氨酶、肌酸激酶及其他副作用方面，无明显的差异。而且，对ALERT试验的结果进行分析发现，肾移植后患者早期服用他汀类药物治疗，与晚期治疗相比（2年多后），副作用的发生无明显的差异。而在术后2年内开始氟伐地汀治疗的患者，与术后6年多才开始治疗的患者相比，心脏病致死及非致命性心肌梗死的发生率可以降低59%[150]。

高胆固醇血症可以加快移植肾动脉粥样硬化的进展[21,75,151,152]。有学者认为，他汀类药物治疗对于急



主要终点
$P = 0.036$

安慰剂
氟伐他汀

累计发生率 (%)

风险人群	0	1	2	3	4	5	6	7
氟伐他汀	1050	1009	974	930	885	836	755	691
安慰剂	1052	1018	972	929	878	846	743	679

A 时间（年）

心源性死亡或明确的非致死性MI
$P = 0.014$

安慰剂
氟伐他汀

累计发生率 (%)

风险人群	0	1	2	3	4	5	6	7
氟伐他汀	1050	1031	1008	973	938	891	811	746
安慰剂	1052	1030	1002	971	935	911	820	761

B 时间（年）

图40-2 治疗组的累计发生率：（A）主要观察终点：重要不良心血管事件（MACE）；（B）复合观察终点：心源性死亡、明确的非致死性心肌梗死（MI）。(Adapted from Ref. 9.)

性和慢性排异反应有保护作用，并且能够延迟移植肾的组织恶化[153-155]。他汀类药物的这些作用与免疫调节机制有关，而不是其降胆固醇作用[11,156,157]。免疫调节作用有助于预防心脏移植物血管病变，是心脏移植患者慢性排异反应的一种形式（参见下面的心脏移植部分）。他汀类药物对肾移植患者免疫调节作用在另一篇文献中阐述[158]。然而，三项大型、短期、随机对照试验[103,159,160]和一项长期试验（ALERT）并没有发现他汀类药物能够降低移植患者的排异风险[9,81]。有一项回顾了13项随机对照试验的研究认为，尽管他汀类药物能够降低肾移植患者心血管病的发病风险和心脏不良事件的发生率，但并不能降低肾移植患者的排异风险[161]。

心脏移植

心脏移植术后的患者血脂往往会升高[162]。根据国际心肺移植协会的统计资料显示，68%的心脏移植患者在移植后一年存在高脂血症（任何一项脂蛋白水平升高），86%的患者在移植术后5年存在高脂血症[163]。其中，大约一半接受心脏移植的患者为缺血性心脏病患者，这些患者中相当一部分有高脂血症病史。临床和实验室研究结果表明，高脂血症在心脏移植物血管病变的发展中起到重要作用[4]，是影响患者移植术后长期存活的重要因素。心脏移植物血管病变典型的特点为全部血管的内膜增生和弥漫性狭窄，会引起移植物血管的闭塞，最终导致移植物的功能衰竭。免疫和非免疫因素都与心脏移植物血管病变的进展有关，在



非免疫因素中，报道最多的是胆固醇和甘油三酯[164]。

在一项回顾性研究中，移植术后6个月血脂升高对术后3年是否发展成为CAV具有很强的预测价值[165]。并在另一项试验中，通过血管内超声检查（intravascular ultrasound，IVUS）发现，移植术后1年LDL胆固醇升高是预测能否发展或进展为心脏移植物血管病变唯一的预测因素[166]。IVUS是一种有创性检查，在冠脉造影时进行，通过将超声导管置入冠状动脉中以获得动脉壁厚度的影像。一项多中心研究结果表明，移植术后1年的患者通过IVUS检查获得的内膜厚度，对心脏移植物血管病变和5年生存率有预测价值[167]。最近的一项多中心试验评价了移植术后的危险因素，共有280例心脏移植后存活至少1年的患者，多变量COX回归分析显示，总胆固醇升高的患者非致死性MACE的发生率增加（相对危险度4.34，P=0.01）。非致死性MACE包括心肌梗死、充血性心力衰竭、需要经皮心脏介入治疗、需要置入永久起搏器、周围血管病以及脑血管意外。作者认为，危险因素的干预，如降低胆固醇治疗，应该能够改善心脏移植患者的预后[168]。

血脂异常与使用免疫抑制剂有关。与环孢素A相比，他克莫司能够改善肾移植或肝移植患者的血脂指标。在一项大规模的随机研究试验中，126例心脏移植受体至少1年前接受移植手术，服用环孢素A后出现持续性的血脂异常，之后将患者分为两组，一组继续接受环孢素A治疗，另一组改用他克莫司，在第6个月的时候，他克莫司治疗组患者的血胆固醇明显降低（从5.5 mmol/L降为4.9mmol/L），而环孢素A组患者无明显变化（5.6 mmol/L降至5.4mmol/L，P=0.008）。HDL胆固醇和甘油三酯水平没有明显的变化，但他克莫司治疗组患者的载脂蛋白B明显降低（P＜0.001）[169]。最近，较新的PSI药物（西罗莫司和依维莫司）会增加心脏移植患者的甘油三酯水平，尽管给予降胆固醇药物治疗时，但患者的总胆固醇水平仍保持在正常范围，且发展为IVUS确诊的心脏移植物血管病变会减少[170,171]。

临床试验已经证实，使用他汀类药物进行一级和二级预防会使非移植患者的预后受益[8]。Kobashigawa等研究了将普伐他汀用于心脏移植患者一级预防高脂血症的效果[11]。97例患者在术后前两周被随机分成普伐他汀组和空白对照组，移植术后12个月，普伐他汀组患者与对照组相比，平均胆固醇水平明显降低（193±36 mg/dl：248±49 mg/dl，P＜0.001）。令人惊奇的是，普伐他汀组患者移植物排异反应发生率降低（3 vs. 14，P=0.005），生存率增加（94% vs. 78%，P=0.025），以及通过血管成像和尸检证实的心脏移植物血管病变发生率降低（3 vs. 10，P=0.049）。此外，在一个亚组中，通过IVUS测定了基础值以及移植后1年的内膜厚度，发现普伐他汀组患者与对照组相比，出现冠状动脉内膜增厚的明显减少（P＜0.04）。并在另外一个亚组中，普伐他汀组患者自然杀伤细胞的细胞毒性明显低于对照组（9.8% vs. 22.2% 特异性溶解，P=0.014）。这些研究结果表明，普伐他汀之所以具有减少心脏移植物血管病变的作用不仅与能够降低胆固醇有关，也与不能预测的胆固醇非依赖性免疫抑制作用有关。该项试验的10年随访研究结果表明，普伐他汀能够使患者的生存率提高（68% vs. 48%，P=0.026），并且能够显著降低患者血管成像显示的心脏移植物血管病变和（或）死亡的发生率（57% vs. 80%，P=0.009）[12]。

另外一项研究也表明了他汀类药物对进展为心脏移植物血管病变的有效预防作用。其中，在一项单中心随机试验中，72例患者被随机分为辛伐他汀组和对照组，结果显示辛伐他汀组患者心脏移植物血管病变的发生率较低[172]。IVUS测量了基线值和移植后一年的内膜厚度，辛伐他汀组患者内膜厚度发生进展的较少。8年的随访研究也证明了辛伐他汀能够提高患者的生存率（88.6% vs. 59.5%，P＜0.006），并且能够降低患者血管成像心脏移植物血管病变的发生率（24.4% vs. 54.7%，P＜0.02）[13]。

和非移植患者一样，辛伐他汀能够保护心脏移植患者的冠状血管舒缩功能以及白介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子α的释放（TNF-α），表明辛伐他汀可以改善内皮细胞的功能，抑制炎性因子的释放[173]。来自12个中心的心脏移植患者脂质水平统计评价了他汀类药物治疗与死亡或致死性移植物排异反应的关系[174]。该研究包含了1186名患者，平均随访时间长达580天，其中937例（79%）患者接受他汀类药物治疗，如普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀及氟伐他汀。他汀类治疗组的患者死亡率较低（4.0% vs. 13.7%，P＜0.001），致死性排异反应的发生率也较低（2.4% vs. 7.2%，P＜0.001）。该试验是目前用于评估他汀类药物治疗和临床结局的样本量最大的研究。作者得出结论，他汀类药物治疗能够显著降低患者的死亡风险及致死性排异反应的发生率，该疗效与血脂指标不相关。



另外，非他汀类降胆固醇药物也用于治疗心脏移植患者。有报道称纤维酸衍生物（fibiric acid derivatives）能够中度降低患者的血脂水平（15%～20%），降低炎症反应，并降低内皮细胞促炎症反应的活性。该药物的应用受到一些副作用的限制，如胃肠道反应、尿素和肌酐水平升高以及降低环孢素A的小肠吸收能力[116,175]。烟酸可以降低心脏移植患者LDL胆固醇水平和甘油三酯水平，同时能够提高HDL胆固醇的浓度[116]，但面红和瘙痒症限制了该药物的应用。考来烯胺与胆汁酸结合并抑制其吸收[175]，但是该药物与他汀类药物相比，降低LDL胆固醇的效率较低，并且能够影响环孢素A的吸收[116,175]。依折麦布可以抑制饮食和胆汁中胆固醇的吸收，不影响甘油三酯或脂溶性维生素的吸收，但是该药物与环孢素A同时服用时，会导致依折麦布的浓度增加12倍[116]。一项研究结果显示，对于不能耐受他汀类药物的心脏移植患者，或者采用他汀类药物治疗血脂水平不能达标的患者，采用依折麦布治疗有效而安全[123]。家族性高胆固醇血症在心脏移植患者中较为少见，几例家族性高胆固醇血症患者在接受他汀类药物治疗的同时，还接受体外降胆固醇治疗，如肝素诱导的体外LDL胆固醇沉淀（heparin-induced extracorporeal LDL cholesterol precipitation，HELP）。HELP将血浆中的LDL沉淀出来，并从体外滤过装置清除。HELP可以将总胆固醇水平控制在任何理想的目标范围，可以在心脏移植患者中应用并无明显副作用。然而，该技术费用较高且耗时较长[175]。

目前还不清楚他汀类药物使心脏移植患者受益的机制，是仅仅由于其有效地降胆固醇作用，还是部分由于与胆固醇无关的作用，如在血管功能、斑块生长、斑块破裂或血栓形成等方面的疗效。有一些针对心脏移植患者的研究结果可能会提供一些可能的机制，主要是和他汀类药物的免疫抑制作用有关。有报道称脂蛋白浓度的显著降低会与环孢素A的游离分数增加相关[131]，这会引起环孢素A的生物活性增加。另外，Regazzi等观察到接受环孢素A治疗的患者，普伐他汀在血清中的浓度会显著增加[176]。如此高于正常的普伐他汀浓度，会使该药的免疫抑制作用显现，这也许就可以解释为什么非移植患者接受普伐他汀治疗时，临床上没有出现免疫相关的副作用（如机会性感染）[177]。

已经有两项研究报道了他汀类药物直接的且以往不知道的免疫作用。第一项研究由Kwak和他的同事完成的[156]，通过一系列实验监测细胞表面主要组织相容性复合物Ⅱ（major histocompatibility complex class Ⅱ，MHC-Ⅱ）的表达，如荧光激活细胞分选术、免疫荧光技术及mRNA表达水平检测技术。作者根据实验结果得出结论，他汀类药物可以通过干扰素γ有效的抑制MHC-Ⅱ的表达，并呈剂量依赖性。他们还发现，在存在L-甲羟戊酸盐的情况下，他汀类药物对MHC-Ⅱ的抑制作用消失，表明作为HMG-CoA还原酶抑制剂的他汀类药物具有抑制MHC-Ⅱ的作用。需要注意的是，他汀类药物对MHC-Ⅱ的抑制作用对MHC-Ⅱ的可诱导形式具有高度的特异性，并且不影响MHC-Ⅱ在高度特异的抗原递呈细胞中的组成型表达，如树状突细胞和B淋巴细胞。另外，他汀类药物的这种作用只对MHC-Ⅱ特异，并不影响MHC-Ⅰ的表达。通过混合淋巴细胞反应，T细胞增生可以被MHC-Ⅱ的单克隆抗体所阻断。而用他汀类药物预处理的内皮细胞或巨噬细胞会引起T淋巴细胞的继发性减少。他汀类药物具有抑制MHC-Ⅱ表达的作用，也在其他类型的细胞中被发现，如人平滑肌细胞和成纤维细胞。通过检测mRNA的表达，作者解释了他汀类药物选择性抑制MHC-Ⅱ的机制，即他汀类药物可以诱导MHC-Ⅱ反式作用因子CⅡTA基因的启动子Ⅳ的表达。

Weitz-Schmidt等最近发现了他汀类药物的第二个免疫抑制作用[157]，即该类药物能够选择性阻断β2整合素和白细胞功能抗原-1（leukocyte function antigen–1，LFA-1）。LFA-1是一种T细胞辅助刺激因子，在白细胞表面表达。当被激活时，LFA-1与细胞内黏附因子-1结合（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）。此外，Weitz-Schmidt等发现洛伐他汀和其后的其他他汀类药物，可以选择性地与LFA-1结合，并可以抑制LFA-1调节的黏附作用和淋巴细胞的共同刺激作用。该作用与他汀类药物抑制HMG-CoA的作用无关。这两项研究表明，他汀类药物的免疫调节作用可能会对实体器官移植患者有益，不仅对于一般的动脉粥样硬化（与慢性炎症反应相关），而且能够降低心脏移植患者的心脏移植物血管病变。然而，抑制MHC-Ⅱ分子的诱导性表达，以及选择性阻断LFA-1，还没有在临床试验中被证明能够降低免疫识别。

他汀类药物对降低氧化敏感的信号通路也发挥一定的作用[178]。已有广泛的证据说明高胆固醇血症与增加的脂质过氧化及氧化应激有关[179]。几种他汀类药物



的胆固醇非依赖作用被发现与调节蛋白的异戊烯化有关，如G蛋白、Ras、Rho和Rab，而其他作用被认为与牻牛儿基牻牛儿酸化关，如抑制平滑肌细胞的增生并诱导其凋亡[180]，这些研究支持他汀类药物的这些作用与胆固醇无关的假说[184]。另外，一些不甚明确的证据认为，他汀类药物的这些作用是由于蛋白质的异戊烯化，因为只要通过加入焦磷酸牻牛儿基-牻牛儿酯（geranylgeranyl-pyrophosphate，PP）或法呢基PP（不会恢复胆固醇合成），这些作用就会被逆转，而加入角鲨烯或胆固醇，这些作用则不会被逆转[182,185]。

其他化合物可以在HMG-CoA还原酶抑制剂的下游位点上发挥作用，并更有效地阻断异戊二烯化，而不影响胆固醇的生成。最近的一篇文献报道中[186]，Si和Imagawa评估了一种强效的法呢酰基转移酶抑制剂A-228839[186]，它可以抑制凝集素诱导的淋巴细胞增生，并且该作用会增加环孢素A的效果。A-228839也可以在生理浓度下显著地破坏1E5T细胞的机化状态。最后，A-228839可以在亚微摩尔水平抑制淋巴细胞的Th-1细胞因子的产生，促进凝集素激活的淋巴细胞凋亡。作者认为，这种新物质在体外实验中具有很强的免疫调节功能，并且被体内实验所证实。

总的来说，心脏移植术后的高脂血症是很常见的。心脏移植物血管病变是限制患者长期生存的主要因素之一，它的作用会被能够产生炎性反应的高脂血症所增强。他汀类药物的出现，通过降低胆固醇水平，降低了炎性反应及动脉粥样硬化的生成。另外，最近的一些研究发现，他汀类药物可能具有胆固醇非依赖的免疫抑制作用。临床研究的10年随访结果表明，他汀类药物用于心脏移植患者，可以使患者在多个方面受益，如生存率、排异反应程度及心脏移植物血管病变。临床和实验研究结果说明他汀类药物具有免疫调节作用，支持该药物应该在心脏移植患者中常规使用。

肝移植

根据现今的定义进行估计，血脂异常影响了40%～60%的肝移植患者[187-191]。肝移植患者中的高脂血症，既可以是高胆固醇血症，也可以是高甘油三酯血症，但更多见的是混合性血脂异常[192,193]。其中，有一项研究显示：肝移植术后的心血管风险是年龄、性别配对对照组风险的3倍[7]。肝移植和其他实体器官移植术后产生血脂异常的原因一样：遗传倾向、肥胖、肾功能不全、代谢综合征和糖尿病[191,194]。糖尿病可能是肝移植患者血脂异常的促进因素[192]。肝移植患者应用的免疫抑制剂跟肾移植以及心脏移植患者应用的基本一样。因此宽泛地说，免疫抑制剂对血脂分析的影响基本和前面肾移植和心脏移植章节所讨论的一样。但是，与其他实质脏器移植不同的是，肝移植患者应用泼尼松龙的时候通常减量较快，停药较早，所以相对来说对血脂的影响要小一些[191]。

肝移植受体血脂异常与心血管事件发生的相关性

与肾移植和心脏移植不同，对于肝移植受体的血脂和心血管事件之间关系的研究相对较少[6,188,189,192,194-198]。Abbasoglu等报道，移植物有功能死亡的患者占肝移植患者的61%，而心脑血管事件是仅次于原发病复发而导致移植失败的主要原因之一[194]。Guckelberger等对483名初次接受肝移植的患者进行了10年的随访，单变量分析表明：年龄、性别、体重指数、胆固醇水平、肌酐水平、糖尿病、血糖水平以及收缩压水平等均明显与致命和非致命的心血管事件的发生相关[195]。但是，通过多因素分析显示，只有年龄、性别以及胆固醇水平是心血管事件发生的独立预测指标[6]。所以，我们得到以下结论：同其他实质器官移植相同，血脂异常可能是肝移植受体心血管事件发生的一个可调控的危险因素。

肝移植患者血脂异常的治疗

人们对血脂异常及其对肝移植的影响关注相对少，目前尚无与肝移植患者心血管事件发生相关的随机安慰剂对照降脂试验，只有一些针对他汀类药物治疗效果的研究[199-201]。迄今为止，总共有3篇关于他汀类药物用于肝移植患者治疗的文献[199-201]，但都只提示致动脉粥样硬化血脂降低是安全的。Imagwa等通过对接受了以环孢素和他克莫司为基础的免疫抑制药物治疗的肝移植患者的研究得出：普伐他汀能够安全有效地降低胆固醇水平[199]。另外，Taylor等就药物的相互作用进行了研究，评估了阿托伐他汀对环孢素药物代谢分布的影响[200]。当联合应用阿托伐他汀后，环孢素的曲线面积增加了9%，但是否存在明显的临床差异还是个疑问。虽然在肾移植患者中，环孢素能使阿托伐他汀的曲线面积增加6倍，但在肝移植患者中，

环孢素对阿托伐他汀的药代动力学影响尚未阐明[96]。

如果肝移植受体对他汀类药物单药治疗反应不明显，那么可以考虑应用另一种肝毒性很小的药物——依折麦布[117,121]。

高甘油三酯在肝移植受体中很少见[191]。鱼油被推荐为甘油三酯浓度轻度升高的一线用药，而贝特类药物（吉非贝奇或非诺贝特）被推荐用于治疗顽固性甘油三酯升高[193]。但用于纠正低HDL胆固醇水平的缓释烟酸应尽量避免应用，因为它有增加肝毒性的倾向[92,93]。

儿童和青少年移植受体

血脂异常在儿童和青少年移植受体中也很常见。Singh等比较了在北美青少年移植研究中接受心脏移植1年后和未接受心脏移植的美国儿童的血脂水平[202]。结果显示，移植组的总胆固醇和LDL胆固醇的中位值和对照组相似，但是39%的移植患者的LDL胆固醇水平大于100mg/dl（2.6mmol/L）。作者得出以下结论：冠心病高危的成年需要干预的血脂水平，在心脏移植术后的儿童中是很常见的。总胆固醇和LDL胆固醇升高的独立危险因素是患者的年龄以及使用环孢素和泼尼松龙[202]。

高血脂的问题在儿童和青少年心脏移植受体中并不少见，在青少年肾移植患者中，高血脂的发生率为30%～75%[203-206]，青少年肝移植受体也容易出现血脂升高[207,208]。小儿和青少年移植患者应用的免疫抑制剂基本上和成人一致。因此，免疫抑制药物对血脂异常的影响也基本上与肾移植和心脏移植章节所讨论的一样。

目前尚无关于儿童和青少年血脂异常与心血管事件发生之间相关性的流行病学数据。不过通过总人口和对成年实质器官移植患者的随机试验，我们推断出：血脂水平是这些年龄组患者心血管事件发生的危险因素之一[8,9]。再者，有关年轻移植受体应用降脂药的研究相对较少，一些研究对小部分的肾移植[209-212]和心脏移植[213-218]患者进行了短期随访。一般来讲，儿童和青少年移植患者对他汀类药物的耐受性较好，但也有一项关于38名应用阿托伐他汀的心脏移植患者的研究显示：用药后两名患者出现横纹肌溶解，4名患者出现肌肉痛[213]。还有一项涉及129名儿童心脏移植患者的回顾性调查阐明了应用普伐他汀治疗能降低心脏移植物血管病[216]。在儿童心脏移植患者中，环孢素和普伐他汀的相互作用使普伐他汀的暴露量增加了数倍[215]。

虽然美国食品与药物管理局已经批准了除瑞舒伐他汀以外的他汀类药物可以应用于儿童外，但这只是基于有家族性高胆固醇血症的儿童和青少年的研究，而不是器官移植术后的患者。但是目前得到的初步数据显示，他汀类药物还是相对比较安全的。因此，他汀类药物可以用于LDL胆固醇升高的青少年实质器官移植患者。尽管他汀类药物对儿童的生长发育的影响较小[219]，但在被推荐为儿童移植患者的治疗用药之前，还需要更多的数据来证实它的远期安全性。

小结

致动脉粥样硬化脂质增加了实质器官移植受体发生心血管疾病的风险，因而移植术后应确保进行降脂干预。他汀类药物可以作为实质器官移植术后降脂治疗的二线用药，甚至一线用药。因为他汀类药物与免疫抑制剂之间有复杂的药代动力学相互作用关系，除氟伐地汀在肾移植患者中应用之外，其他他汀类药物应从小剂量开始应用。其他治疗策略包括加用依折麦布和血脂调节剂等，可以增强降脂药的疗效，但是应慎重使用。

（许克新　译）

参考文献

1. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al: Excerpts from the United States Renal Data System 2006 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2007;49:S1–S296.
2. Holdaas H: Preventing cardiovascular outcome in patients with renal impairment: Is there a role for lipid-lowering therapy? *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:255–269.
3. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J: Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735–1743.
4. Kobashigawa JA, Kasiske BL: Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997;63:331–338.
5. Bostom AD, Brown RS Jr., Chavers BM, et al: Prevention of post-transplant cardiovascular disease—report and recommendations of an ad hoc group. *Am J Transpl* 2002;2:491–500.
6. Guckelberger O, Byram A, Klupp J, et al: Coronary event rates in liver transplant recipients reflect the increased prevalence of cardiovascular risk-factors. *Transpl Int* 2005;18:967–974.
7. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, et al: Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:901–906.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
9. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al: Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transpl* 2005;5:2929–2936.
10. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031.
11. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621–627.
12. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, et al: Ten-year followup of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. *J Heart Lung Transpl* 2005;24:1736–1740.



13. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;107:93–97.
14. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, et al: Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 2005;79:1160–1163.
15. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, et al: Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transpl* 2005;5:1986–1991.
16. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, et al: The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002;73:1345–1348.
17. Kasiske BL, Umen AJ: Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:309–316.
18. Burrell DE, Antignani A, Goldwasser P, et al: Lipid abnormalities in black renal patients. *N Y State J Med* 1991;91:192–196.
19. Kasiske BL: Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 1993;19:186–195.
20. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE: Hyperlipidaemia in renal transplant patients. *J Intern Med* 1996;239:407–415.
21. Dimeny E, Wahlberg J, Lithell H, et al: Hyperlipidaemia in renal transplantation—risk factor for long-term graft outcome. *Eur J Clin Invest* 1995;25:574–583.
22. Drueke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, et al: Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 1991;31:S24–S28.
23. Moore R, Thomas D, Morgan E, et al: Abnormal lipid and lipoprotein profiles following renal transplantation. *Transpl Proc* 1993;25:1060–1061.
24. Pannu HS, Singh D, Sandhu JS: Lipid profile before and after renal transplantation—a longitudinal study. *Ren Fail* 2003;25:411–417.
25. Appel G: Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991;39:169–183.
26. Rao VK: Posttransplant medical complications. *Surg Clin North Am* 1998;78:113–132.
27. Tse KC, Lam MF, Yip PS, et al: A long-term study on hyperlipidemia in stable renal transplant recipients. *Clin Transpl* 2004;18:274–280.
28. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, et al: Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989;48:37–43.
29. Coresh J, Longenecker JC, Miller ER, III, et al: Epidemiology of cardiovascular risk factors in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S24–S30.
30. Hilbrands LB, Demacker PN, Hoitsma AJ, et al: The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2073–2081.
31. Jung K, Scheifler A, Blank W, et al: Changed composition of high-density lipoprotein subclasses HDL2 and HDL3 after renal transplantation. *Transplantation* 1988;46:407–409.
32. Fellstrom B: Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation. *Transplantation* 2000;70:SS51–SS57.
33. Ghanem H, van den Dorpel MA, Weimar W, et al: Increased low-density lipoprotein oxidation in stable kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1996;49:488–493.
34. Siirtola A, Ketomaki A, Miettinen TA, et al: Cholesterol absorption and synthesis in pediatric kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplantation* 2006;81:327–334.
35. Kasiske BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S142–S156.
36. Cattran DC, Steiner G, Wilson DR, et al: Hyperlipidemia after renal transplantation: natural history and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1979;91:554–559.
37. Ponticelli C, Barbi GL, Cantaluppi A, et al: Lipid disorders in renal transplant recipients. *Nephron* 1978;20:189–195.
38. Pascual J, van Hooff JP, Salmela K, et al: Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant. *Transplantation* 2006;82:55–61.
39. Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP, et al: Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transpl* 2005;5:87–95.
40. Jardine AG: Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transpl Int* 2005;18:379–384
41. Kirk JK, Dupuis RE: Approaches to the treatment of hyperlipidemia in the solid organ transplant recipient. *Ann Pharmacother* 1995;29:879–891.
42. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, et al: Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:368–373.
43. Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, et al: The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1991;17:700–707.
44. Al Rayyes O, Wallmark A, Florén CH: Additive inhibitory effect of hydrocortisone and cyclosporine on low-density lipoprotein eceptor activity in cultured HepG2 cells. *Hepatology* 1997;26:967–971.
45. Rayyes OA, Wallmark A, Floren CH: Cyclosporine inhibits catabolism of low-density lipoproteins in HepG2 cells by about 25%. *Hepatology* 1996;24:613–619.
46. Vaziri ND, Liang K, Azad H: Effect of cyclosporine on HMG-CoA reductase, cholesterol 7alpha-hydroxylase, LDL receptor, HDL receptor, VLDL receptor, and lipoprotein lipase expressions. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:778–783.
47. McCashland TM, Donovan JP, Amelsberg A, et al: Bile acid metabolism and biliary secretion in patients receiving orthotopic liver transplants: differing effects of cyclosporine and FK 506. *Hepatology* 1994;19:1381–1389.
48. Mathis AS, Dave N, Knipp GT, et al: Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:565–585.
49. McCune TR, Thacker LR II, Peters TG, et al: Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: a Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 1998;65:87–92.
50. Urbizu JM, Amenabar JJ, Gomez-Ullate P, et al: Immunosuppression using tacrolimus/mycophenolate versus neoral/mycophenolate following kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Proc* 2002;34:87–88.
51. Wissing KM, Unger P, Ghisdal L, et al: Effect of atorvastatin therapy and conversion to tacrolimus on hypercholesterolemia and endothelial dysfunction after renal transplantation. *Transplantation* 2006;82:771–778.
52. MacDonald AS: A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001;71:271–280.
53. Neumayer HH, Paradis K, Korn A, et al: Entry-into-human study with the novel immunosuppressant SDZ RAD in stable renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:694–703.
54. Vitko S, Tedesco H, Eris J, et al: Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transpl* 2004;4:626–635.
55. Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ, et al: Effect of sirolimus on the metabolism of apo. *Transplantation* 2001;72:1244–1250.
56. Morrisett JD, bdel-Fattah G, Hoogeveen R, et al: Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *J Lipid Res* 2002;43:1170–1180.
57. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al: Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999;67:1036–1042.
58. Blum CB: Effects of sirolimus on lipids in renal allograft recipients: an analysis using the Framingham risk model. *Am J Transpl* 2002;2:551–559.
59. Miller LW: Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transpl* 2002;2:807–818.
60. Stegall MD, Wachs ME, Everson G, et al: Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation* 1997;64:1755–1760.
61. Ducloux D, Fournier V, Bresson-Vautrin C, et al: Mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with cyclosporineassociated nephrotoxicity: a preliminary report. *Transplantation* 1998;65:1504–1506.
62. Briggs JD: Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2001;16:1545–1549.



63. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112–S119.
64. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE: Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transpl* 2004;18:596–604.
65. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, et al: Ischemic heart disease—major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995;60:451–457.
66. Madsen M, Jespersen B, Lokkegaard H, et al: Kidney transplantation activity and outcome in Denmark 1990–1999. *Clin Transpl* 2000;357–358.
67. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000;57: 307–313.
68. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ: Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 900–907.
69. Aker S, Ivens K, Guo Z, et al: Cardiovascular complications after renal transplantation. *Transpl Proc* 1998;30:2039–2042.
70. Bumgardner GL, Wilson GA, Tso PL, et al: Impact of serum lipids on long-term graft and patient survival after renal transplantation. *Transplantation* 1995;60:1418–1421.
71. Hillebrand GF, Schlosser S, Schneeberger H, et al: No clinical evidence of hyperlipidemia as a risk factor for chronic renal allograft failure. *Transpl Proc* 1999;31:1391–1392.
72. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, et al: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:158–165.
73. Ong CS, Pollock CA, Caterson RJ, et al: Hyperlipidemia in renal transplant recipients: natural history and response to treatment. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:215–223.
74. Pollock CA, Mahony JF, Ong CS, et al: Hyperlipidemia in renal transplant recipients: does it matter and can we treat it? *Transpl Proc* 1995;27:2152–2153.
75. Roodnat JI, Mulder PG, Zietse R, et al: Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 2000;69:1704–1710.
76. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, et al: Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transpl* 2004;4:988–995.
77. Holdaas H, Fellstrom B, Holme I, et al: Effects of fluvastatin on cardiac events in renal transplant patients: ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) study design and baseline data. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:63–71.
78. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, et al: Renal transplant dysfunction—importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21:2282–2289.
79. Abbott KC, Bucci JR, Cruess D, et al: Graft loss and acute coronary syndromes after renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2560–2569.
80. Abbott KC, Yuan CM, Taylor AJ, et al: Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2358–2365.
81. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, et al: Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004;66:1549–1555.
82. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, et al: Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. *Kidney Int* 2002;62:1875–1883.
83. Woo YM, McLean D, Kavanagh D, et al: The influence of preoperative electrocardiographic abnormalities and cardiovascular risk factors on patient and graft survival following renal transplantation. *J Nephrol* 2002;15:380–386.
84. Foldes K, Maklary E, Vargha P, et al: Effect of diet and fluvastatin treatment on the serum lipid profile of kidney transplant, diabetic recipients: a 1-year follow up. *Transpl Int* 1998;11(suppl 1): S65–S68.
85. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, et al: Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995;48:188–198.
86. Tonstad S, Holdaas H, Gorbitz C, et al: Is dietary intervention effective in post-transplant hyperlipidaemia? *Nephrol Dial Transpl* 1995;10:82–85.
87. Painter PL, Hector L, Ray K, et al: Effects of exercise training on coronary heart disease risk factors in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:362–369.
88. Keogh A, Day R, Critchley L, et al: The effect of food and cholestyramine on the absorption of cyclosporine in cardiac transplant recipients. *Transpl Proc* 1988;20:27–30.
89. Jensen RA, Lal SM, az-Arias A, et al: Does cholestyramine interfere with cyclosporine absorption? A prospective study in renal transplant patients. *ASAIO J* 1995;41:M704–M706.
90. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al: Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553–564.
91. Lal SM, Hewett JE, Petroski GF, et al: Effects of nicotinic acid and lovastatin in renal transplant patients: a prospective, randomized, open-labeled crossover trial. *Am J Kidney Dis* 1995;25:616–622.
92. Parra JL, Reddy KR: Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Clin Liver Dis* 2003;7:415–433.
93. Vogt A, Kassner U, Hostalek U, et al: Evaluation of the safety and tolerability of prolonged-release nicotinic acid in a usual care setting: The NAUTILUS study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:417–425.
94. Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G: Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug–drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol* 2005;101:9–17.
95. Samman A, Imai C, Straatman L, et al: Safety and efficacy of rosuvastatin therapy for the prevention of hyperlipidemia in adult cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transpl* 2005;24:1008–1013.
96. Asberg A, Hartmann A, Fjeldsa E, et al: Bilateral pharmacokinetic interaction between cyclosporine A and atorvastatin in renal transplant recipients. *Am J Transpl* 2001;1:382–386.
97. Asberg A, Holdaas H, Jardine AG, et al: Fluvastatin reduces atherogenic lipids without any effect on native endothelial function early after kidney transplantation. *Clin Transpl* 2003;17:385–390.
98. Gullestad L, Nordal KP, Berg KJ, et al: Interaction between lovastatin and cyclosporine A after heart and kidney transplantation. *Transpl Proc* 1999;31:2163–2165.
99. Hermann M, Asberg A, Christensen H, et al: Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:388–391.
100. Hermann M, Asberg A, Christensen H, et al: Atorvastatin does not affect the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:59–62.
101. Holdaas H, Hagen E, Asberg A, et al: Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:163–171.
102. Holdaas H, Hartmann A, Stenstrom J, et al: Effect of fluvastatin for safely lowering atherogenic lipids in renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Cardiol* 1995;76:102A–106A.
103. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, et al: Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2001;60:1990–1997.
104. Imamura R, Ichimaru N, Moriyama T, et al: Long term efficacy of simvastatin in renal transplant recipients treated with cyclosporine or tacrolimus. *Clin Transpl* 2005;19:616–621.
105. Kobashigawa JA, Murphy FL, Stevenson LW, et al: Low-dose lovastatin safely lowers cholesterol after cardiac transplantation. *Circulation* 1990;82:IV281–IV283.
106. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, et al: Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. *Am J Transpl* 2005;5:2236–2243.
107. Martinez-Castelao A, Grinyo JM, Gil-Vernet S, et al: Lipidlowering long-term effects of six different statins in hypercholesterolemic renal transplant patients under cyclosporine immunosuppression. *Transpl Proc* 2002;34:398–400.
108. Rehman MA, al-Sulaiman MH, Mousa DH, et al: Effects of simvastatin in hyperlipidemic renal transplant patients receiving cyclosporine. *Transplantation* 1995;60:397–399.
109. Yoshimura N, Oka T, Okamoto M, et al: The effects of pravastatin on hyperlipidemia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1992;53:94–99.
110. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.



111. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
112. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130–2139.
113. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al: Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transpl* 2004;4(suppl 7):13–53.
114. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al: Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943–1948.
115. Bergman AJ, Burke J, Larson P, et al: Interaction of single-dose ezetimibe and steady-state cyclosporine in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2006;46:328–336.
116. Bilchick KC, Henrikson CA, Skojec D, et al: Treatment of hyperlipidemia in cardiac transplant recipients. *Am Heart J* 2004;148:200–210.
117. Buchanan C, Smith L, Corbett J, et al: A retrospective analysis of ezetimibe treatment in renal transplant recipients. *Am J Transpl* 2006;6:770–774.
118. Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, et al: Statins and solid organ transplantation. *Curr Pharm Des* 2006;12:4771–4783.
119. Kohnle M, Pietruck F, Kribben A, et al: Ezetimibe for the treatment of uncontrolled hypercholesterolemia in patients with high-dose statin therapy after renal transplantation. *Am J Transpl* 2006;6:205–208.
120. Koshman SL, Lalonde LD, Burton I, et al: Supratherapeutic response to ezetimibe administered with cyclosporine. *Ann Pharmacother* 2005;39:1561–1565.
121. Langone AJ, Chuang P: Ezetimibe in renal transplant patients with hyperlipidemia resistant to HMG-CoA reductase inhibitors. *Transplantation* 2006;81:804–807.
122. Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, et al: Safety and effects on the lipid and C-reactive protein plasma concentration of the association of ezetimibe plus atorvastatin in renal transplant patients treated by cyclosporine-A: a pilot study. *Biomed Pharmacother* 2006;60:249–252.
123. Patel AR, Ambrose MS, Duffy GA, et al: Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transpl* 2007;26:281–284.
124. Puthenparumpil JJ, Keough-Ryan T, Kiberd M, et al: Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in the kidney transplant population. *Transpl Proc* 2005;37:1033–1035.
125. Bays HE, Dujovne CA: Drugs for treatment of patients with high cholesterol blood levels and other dyslipidemias. *Prog Drug Res* 1994;43:9–41.
126. Tatsioni A, Chung M, Sun Y, et al: Effects of fish oil supplementation on kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2462–2470.
127. Thervet E, Legendre C, Beaune P, et al: Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics* 2005;6:37–47.
128. Asberg A: Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. Drugs 2003;63:367–378.
129. Zhang Y, Benet LZ: The gut as a barrier to drug absorption: Combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:159–168.
130. Bramow S, Ott P, Thomsen NF, et al: Cholestasis and regulation of genes related to drug metabolism and biliary transport in rat liver following treatment with cyclosporine A and sirolimus (Rapamycin). *Pharmacol Toxicol* 2001;89:133–139.
131. Akhlaghi F, McLachlan AJ, Keogh AM, et al: Effect of simvastatin on cyclosporine unbound fraction and apparent blood clearance in heart transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:537–542.
132. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, et al: Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporinetreated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:311–321.
133. Regazzi MB, Iacona I, Campana C, et al: Altered disposition of pravastatin following concomitant drug therapy with cyclosporin A in transplant recipients. *Transpl Proc* 1993;25:2732–2734.
134. Arnadottir M, Eriksson LO, Thysell H, et al: Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy–3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. *Nephron* 1993;65:410–413.
135. Goldberg R, Roth D: Evaluation of fluvastatin in the treatment of hypercholesterolemia in renal transplant recipients taking cyclosporine. *Transplantation* 1996;62:1559–1564.
136. Corpier CL, Jones PH, Suki WN, et al: Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients. *JAMA* 1988;260:239–241.
137. Corsini A, Holdaas H: Fluvastatin in the treatment of dyslipidemia associated with chronic kidney failure and renal transplantation. *Ren Fail* 2005;27:259–273.
138. East C, Alivizatos PA, Grundy SM, et al: Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1988;318:47–48
139. Grekas D, Kassimatis E, Makedou A, et al: Combined treatment with low-dose pravastatin and fish oil in post-renal transplantation dislipidemia. *Nephron* 2001;88:329–333.
140. Gumprecht J, Zychma M, Grzeszczak W, et al: Simvastatinin-duced rhabdomyolysis in a CsA-treated renal transplant recipient. *Med Sci Monit* 2003;9:CS89–CS91.
141. Kotanko P, Kirisits W, Skrabal F: Rhabdomyolysis and acute renal graft impairment in a patient treated with simvastatin, tacrolimus, and fusidic acid. *Nephron* 2002;90:234–235.
142. Kusus M, Stapleton DD, Lertora JJ, et al: Rhabdomyolysis and acute renal failure in a cardiac transplant recipient due to multiple drug interactions. *Am J Med Sci* 2000;320:394–397.
143. Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS: Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 1999;33:1176–1179.
144. Rodriguez JA, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, et al: Rhabdomyolysis in heart transplant patients on HMG-CoA reductase inhibitors and cyclosporine. *Transpl Proc* 1999;31:2522–2523.
145. Rodriguez ML, Mora C, Navarro JF: Cerivastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Intern Med* 2000;132:598.
146. Segaert MF, De SC, Vandewiele I, et al: Drug-interaction-induced rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transpl* 1996;11:1846–1847. Stirling CM, Isles CG: Rhabdomyolysis due to simvastatin in a transplant patient: are some statins safer than others? *Nephrol Dial Transpl* 2001;16:873–874.
147. Stirling CM, Isles CG: Rhabdomyolysis due to simvastatin in a transplant patient: are some statins safer than others? *Nephrol Dial Transpl* 2001;16:873–874.
148. Weise WJ, Possidente CJ: Fatal rhabdomyolysis associated with simvastatin in a renal transplant patient. *Am J Med* 2000;108:351–352.
149. Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP, et al: Patient survival after renal transplantation III: the effects of statins. *Am J Kidney Dis* 2002;40:638–643.
150. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al: Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2005;20:974–980.
151. Hamar P, Muller V, Kohnle M, et al: Metabolic factors have a major impact on kidney allograft survival. *Transplantation* 1997;64:1135–1139.
152. Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, et al: Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 1994;57:68–72.
153. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, et al: The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation—a pilot study. *Transplantation* 1996;61:1469–1474.
154. Masterson R, Hewitson T, Leikis M, et al: Impact of statin treatment on 1-year functional and histologic renal allograft outcome. *Transplantation* 2005;80:332–338.
155. Tuncer M, Suleymanlar G, Ersoy FF, et al: Comparison of the effects of simvastatin and pravastatin on acute rejection episodes in renal transplant patients. *Transpl Proc* 2000;32:622–625.
156. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al: Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399–1402.
157. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al: Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687–692.



158. Holdaas H, Jardine A: Acute renal allograft rejections, a role for statins? *Minerva Urol Nefrol* 2003;55:111–119.
159. Kasiske BL, Heim-Duthoy KL, Singer GG, et al: The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001;72:223–227.
160. Sahu K, Sharma R, Gupta A, et al: Effect of lovastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, on acute renal allograft rejection. *Clin Transpl* 2001;15:173–175.
161. Lentine KL, Brennan DC: Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial-based evidence. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:2378–2386.
162. Stamler JS, Vaughan DE, Rudd MA, et al: Frequency of hypercholesterolemia after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988;62:1268–1272.
163. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report–2006. *J Heart Lung Transpl* 2006;25:869–879.
164. Valantine HA: Role of lipids in allograft vascular disease: a multicenter study of intimal thickening detected by intravascular ultrasound. *J Heart Lung Transpl* 1995;14:S234–S237.
165. Eich D, Thompson JA, Ko DJ, et al: Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease. *J Heart Lung Transpl* 1991;10:45–49.
166. Kapadia SR, Nissen SE, Ziada KM, et al: Impact of lipid abnormalities in development and progression of transplant coronary disease: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:206–213.
167. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al: Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1532–1537.
168. Kobashigawa JA, Starling RC, Mehra MR, et al: Multicenter retrospective analysis of cardiovascular risk factors affecting long-term outcome of *de novo* cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transpl* 2006;25:1063–1069.
169. White M, Haddad H, Leblanc MH, et al: Conversion from cyclosporine microemulsion to tacrolimus-based immunoprophylaxis improves cholesterol profile in heart transplant recipients with treated but persistent dyslipidemia: the Canadian multicentre randomized trial of tacrolimus vs cyclosporine microemulsion. *J Heart Lung Transpl* 2005;24:798–809.
170. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiactransplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847–858.
171. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al: Sirolimus in *de novo* heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004;110:2694–2700.
172. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al: Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398–1402.
173. Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, et al: Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:814–818.
174. Wu AH, Ballantyne CM, Short BC, et al: Statin use and risks of death or fatal rejection in the Heart Transplant Lipid Registry. *Am J Cardiol* 2005;95:367–372.
175. Wenke K: Management of hyperlipidaemia associated with heart transplantation. *Drugs* 2004;64:1053–1068.
176. Regazzi MB, Iacona I, Campana C, et al: Clinical efficacy and pharmacokinetics of HMG-CoA reductase inhibitors in heart transplant patients treated with cyclosporin A. *Transpl Proc* 1994;26:2644–2645.
177. McPherson R, Tsoukas C, Baines MG, et al: Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. *J Clin Immunol* 1993;13:439–444.
178. Palinski W, Tsimikas S: Immunomodulatory effects of statins: mechanisms and potential impact on arteriosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1673–1681.
179. Napoli C, de Nigris F, Palinski W: Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem* 2001;82: 674–682.
180. Laufs U, Liao JK: Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:143–148.
181. Liu L, Moesner P, Kovach NL, et al: Integrin-dependent leukocyte adhesion involves geranylgeranylated protein(s). *J Biol Chem* 1999;274:33334–33340.
182. Essig M, Nguyen G, Prie D, et al: 3-Hydroxy–3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res* 1998;83:683–690.
183. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, et al: HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001;37:1450–1457.
184. Endres M, Laufs U, Huang Z, et al: Stroke protection by 3-hydroxy–3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8880–8885.
185. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, et al: 3-Hydroxy–3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998;83:490–500.
186. Si MS, Ji P, Tromberg BJ, et al: Farnesyltransferase inhibition: a novel method of immunomodulation. *Int Immunopharmacol* 2003;3:475–483.
187. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, et al: Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1997;3:416–422.
188. Guckelberger O, Bechstein WO, Neuhaus R, et al: Cardiovascular risk factors in long-term follow-up after orthotopic liver transplantation. *Clin Transpl* 1997;11:60–65.
189. Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M, et al: Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Liver Transpl* 2006;12:394–401.
190. Mathe D, Adam R, Malmendier C, et al: Prevalence of dyslipidemia in liver transplant recipients. *Transplantation* 1992;54:167–170.
191. Neal DA, Alexander GJ: Can the potential benefits of statins in general medical practice be extrapolated to liver transplantation? *Liver Transpl* 2001;7:1009–1014.
192. Reuben A: Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. *Liver Transpl* 2001;7:S13–S21.
193. Sethi A, Stravitz RT: Review article: medical management of the liver transplant recipient—a primer for non-transplant doctors. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:229–245.
194. Munoz SJ: Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg* 1995;1:29–38.
195. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, et al: Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997;64:1801–1807.
196. Appleton CP, Hurst RT, Lee KS, et al: Long-term cardiovascular risk in the orthotopic liver transplant population. *Liver Transpl* 2006;12:352–355.
197. Fernandez-Miranda C, de la CA, Morales JM, et al: Lipoprotein abnormalities in long-term stable liver and renal transplanted patients. A comparative study. *Clin Transpl* 1998;12:136–141.
198. Neuberger J: Liver transplantation. *J Hepatol* 2000;32:198–207.
199. Imagawa DK, Dawson S III, Holt CD, et al: Hyperlipidemia after liver transplantation: natural history and treatment with the hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor pravastatin. *Transplantation* 1996;62:934–942.
200. Taylor PJ, Kubler PA, Lynch SV, et al: Effect of atorvastatin on cyclosporine pharmacokinetics in liver transplant recipients. *Ann Pharmacother* 2004;38:205–208.
201. Zachoval R, Gerbes AL, Schwandt P, et al: Short-term effects of statin therapy in patients with hyperlipoproteinemia after liver transplantation: results of a randomized cross-over trial. *J Hepatol* 2001;35:86–91.
202. Singh TP, Naftel DC, Webber S, et al: Hyperlipidemia in children after heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2006;25:1199–1205.
203. Goldstein S, Duhamel G, Laudat MH, et al: Plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins AI, AII, and B in renal transplanted children: what risk for accelerated atherosclerosis? *Nephron* 1984;38:87–92.
204. Saland JM, Ginsberg H, Fisher EA: Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:197–204.
205. Silverstein DM: Indications and outcome of treatment of hyperlipidemia in pediatric allograft recipients. *Pediatr Transpl* 2003;7:7–10.
206. Silverstein DM, Palmer J, Polinsky MS, et al: Risk factors for



hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2000;14:105–110.
207. Hyams JS, Treem WR, Andrews WS, et al: Lipid abnormalities in pediatric hepatic allograft recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:441–444.
208. McDiarmid SV, Gornbein JA, Fortunat M, et al: Serum lipid abnormalities in pediatric liver transplant patients. *Transplantation* 1992;53:109–115.
209. Argent E, Kainer G, Aitken M, et al: Atorvastatin treatment for hyperlipidemia in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transpl* 2003;7:38–42.
210. Butani L: Prospective monitoring of lipid profiles in children receiving pravastatin preemptively after renal transplantation. *Pediatr Transpl* 2005;9:746–753.
211. Butani L, Pai MV, Makker SP: Pilot study describing the use of pravastatin in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transpl* 2003;7:179–184.
212. Krmar RT, Ferraris JR, Ramirez JA, et al: Use of atorvastatin in hyperlipidemic hypertensive renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2002;17:540–543.
213. Chin C, Gamberg P, Miller J, et al: Efficacy and safety of atorvastatin after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2002;21:1213–1217.
214. Chin C, Rosenthal D, Bernstein D: Lipoprotein abnormalities are highly prevalent in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transpl* 2000;4:193–199.
215. Hedman M, Neuvonen PJ, Neuvonen M, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in pediatric and adolescent cardiac transplant recipients on a regimen of triple immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:101–109.
216. Mahle WT, Vincent RN, Berg AM, et al: Pravastatin therapy is associated with reduction in coronary allograft vasculopathy in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2005;24:63–66.
217. Penson MG, Fricker FJ, Thompson JR, et al: Safety and efficacy of pravastatin therapy for the prevention of hyperlipidemia in pediatric and adolescent cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transpl* 2001;20:611–618.
218. Seipelt IM, Crawford SE, Rodgers S, et al: Hypercholesterolemia is common after pediatric heart transplantation: initial experience with pravastatin. *J Heart Lung Transpl* 2004;23:317–322.
219. Stefanutti C, Lucani G, Vivenzio A, et al: Diet only and diet plus simvastatin in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:23–28.

第41章

特殊患者人群：慢性肾病

Alan G. Jardine, Patrick B. Mark, Hallvard Holdaas 和 Bengt Fellstrøm

引言

慢性肾病（chronic kidney disease，CKD）与血脂紊乱发病率的增加以及心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）的早期发病均有关系[1-3]。然而，这种关系并不像在普通人群中那样明确[1-3]，其血脂紊乱的类型与程度取决于肾损害的程度、蛋白尿、治疗方式与原发肾病（primary renal disease，PRD）的类型（如糖尿病）。相对于普通人群，进展性PRD患者的CVD有其特征性，其致命性心脏事件、心律失常、心力衰竭比例明显增加，而典型的冠心病（coronary artery disease，CAD）的比例减少[2,3]。美国国家肾脏病基金会协作组与其他全国性临床指南均指出，根据估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）而非血肌酐对CKD重新分类后，CKD患者都应被当作最高危的心血管疾病患者对待[4]。

PRD可以引起肾排泄功能（GFR）的逐渐丧失，这种丧失取决于其原发病、遗传与环境因素，以及其他相关因素，如高血压、高脂血症与蛋白尿[1-3]。肾功能丧失的速度大相径庭，虽然最终进入终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）（需要透析与移植）的患者比例较低，但其所需的人力与经济的花费都十分可观[5]。随着GFR的下降，包括血脂在内的心血管危险因素的形式也随之改变，反映出肾功能的影响与营养不良及慢性炎症的间接作用[1,2,6,7]。ESRD需要透析［和（或）移植］，透析的方式有两种：血液透析与腹膜透析，这两种透析方式对于包括血脂紊乱在内的心血管危险因素有着不同的影响[1,6,7]。这组人群中，通过PRD的自然病程来评价心血管危险因素的不同特性，对于理解血脂紊乱的影响及其治疗至关重要（表41-1，图41-1）。

慢性肾病与脂代谢

CKD相关的血脂紊乱的典型特点为高甘油三酯（triglycerides，TG），低高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇（表41-1；图41-1），中间密度脂蛋白（intermediate-density lipoprotein，IDL）胆固醇升高而对低密度脂蛋白与血浆总胆固醇影响各异（通常为中性）[1-2,6-9]。同时，脂蛋白的性质发生一系列变化，特别是脂蛋白的成熟障碍与富含TG而更易导致动脉粥样硬化脂蛋白的过量[8,9]。其中，影响因素包括GFR下降的直接作用、蛋白尿的作用、治疗的影响以及更严重的肾衰竭患者中出现的营养不良。

脂代谢紊乱的作用机制

观察到的脂蛋白变化反映出酶与受体功能的改变。Vaziri已经深入地研究并仔细阐述了尿毒症性血

表41-1 肾衰竭患者血脂紊乱类型及影响因素

血脂类型	人群分类				机制与影响因素
	慢性肾衰竭/慢性肾病	慢性肾病合并蛋白尿	腹膜透析	血液透析	
总胆固醇	—	↑	↑	—	营养不良、炎症状态、摄食量减少是慢性肾病对血脂影响的主要因素。
低密度脂蛋白胆固醇	—	↑	↑	—	营养不良、炎症状态、摄食量减少是慢性肾病对血脂影响的主要因素；蛋白尿状态下HMG-CoA活性增加；LDL受体功能减弱。
高密度脂蛋白胆固醇	↓	↓	↓	↓	载脂蛋白A-1、胆固醇酰基转移酶和肝脂肪酶降低；CETP（血浆胆固醇酯转移蛋白）、ACAT（酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶）增加加剧了HDL胆固醇的减低及HDL-TG的增加。
甘油三酯	↑	↑	↑	↑	脂蛋白脂酶和VLDL受体功能减低。
其他脂蛋白	中等密度脂蛋白↑ 致密小LDL↑ 极低密度脂蛋白↑ α脂蛋白↑ 氧化LDL↑	中等密度脂蛋白↑ 致密小LDL↑ 极低密度脂蛋白↑ α脂蛋白↑氧化LDL↑	中等密度脂蛋白↑	中等密度脂蛋白↑	肝脂肪酶和LRP减低；VLDL受体减少。

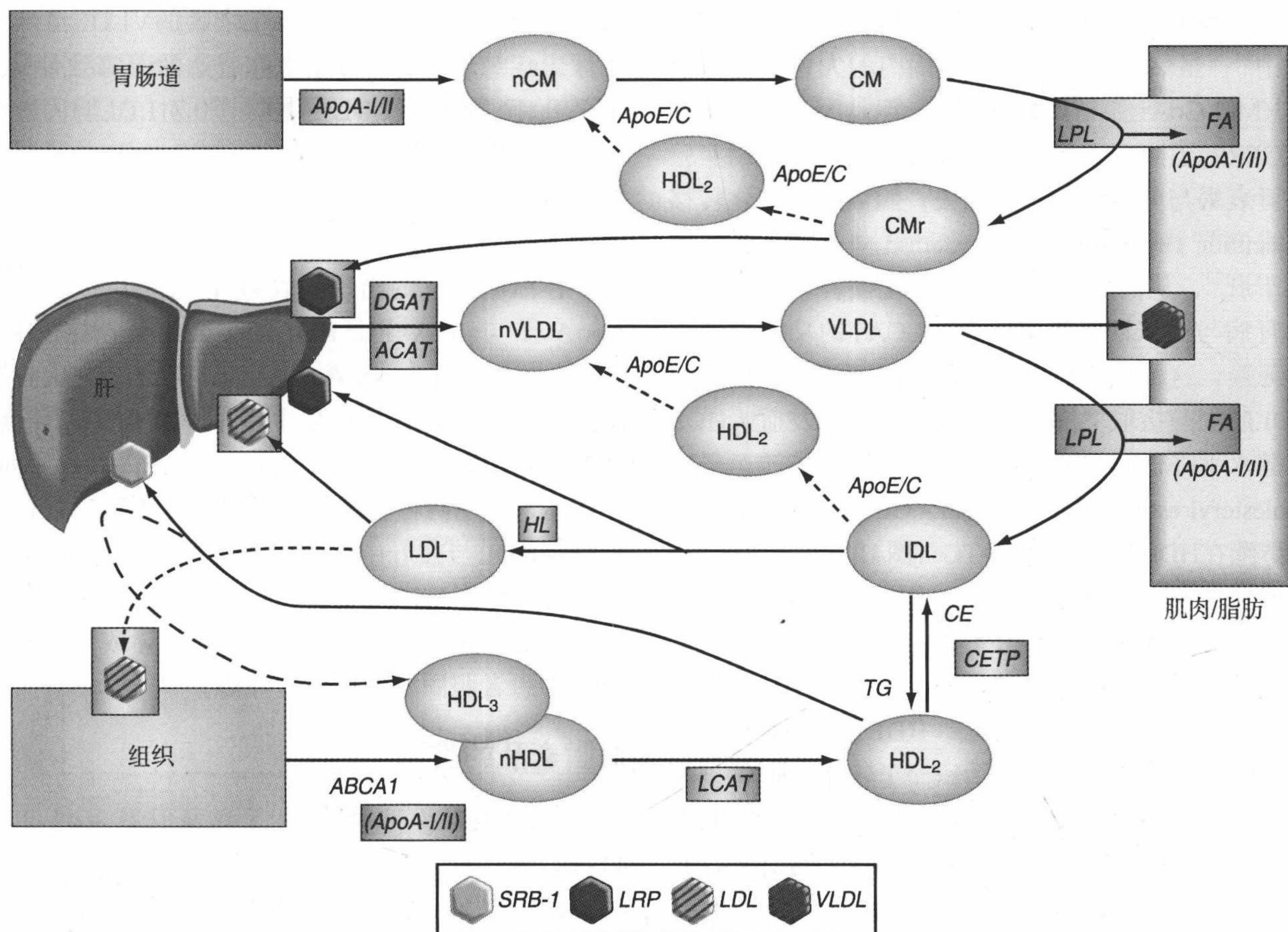


图41-1 肾衰竭相关的主要脂质代谢紊乱及其对循环血脂水平的影响。阴影部分为主要异常。六边图像表示受体（见正文）。脂质成分以圆形图表示（n表示新生的）。各种酶、转运子和脂蛋白已标记出（详见正文）。主要的影响如下：（1）高TG：LPL和HL活性降低是主要的异常表现，并导致TG从CM和VLDL中的清除减少。（2）IDL增加：HL活性降低和LRP缺陷导致CM残粒和IDL的清除障碍，从而使IDL水平升高。（3）HDL降低：ApoA-I减少，LCAT酯化胆固醇减少和CETP介导的CE被替换为TG增加均导致HDL水平降低，HDL-TG增加，并降低HDL胆固醇。（4）LPL活性降低导致乳糜微粒和VLDL浓度增加。详细描述和缩写参见正文。（Adapted from Ref. 10.）

脂紊乱相关的酶缺乏[10]。关键作用列在表41-1与图41-1中。核心的影响是脂蛋白脂肪酶（lipoprotein lipase，LPL）作用下降，这种下降源于基因表达的减少、内皮表达的减少（血液透析患者中与肝素所致的内皮LPL移位共同作用）以及LPL活性下降。除肝素外，在肾衰竭患者中还有循环因素损害LPL作用。这些因素包括前β-HDL的升高、载脂蛋白（apolipoprotein，apo）C-Ⅱ与载脂蛋白E的降低，apoC-Ⅱ可抑制LPL的活性，而载脂蛋白E的降低能抑制内皮LPL与基质结合[10,14]。在CKD患者中，甲状旁腺素升高与胰岛素抵抗也减低了LPL的作用[10,15]。LPL作用的下降会导致极低密度脂蛋白（very-low-density lipoproteins，VLDL）与乳糜微粒（chylomicrons，CM）的脂解减少，从而引起血浆中上述两种物质含量的升高。此外，肝脂肪酶的作用同样会下降[16]，并导致各种形式的血脂紊乱[1,2,6,7,16]，特别是IDL清除的下降与IDL、LDL、HDL及CM中TG浓度的升高。

除此以外，3羟基-3甲基戊二酰辅酶A（3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A，HMG-CoA）还原酶是胆固醇生物合成中主要的限速酶。在CKD的实验模型中[17]，虽然在肾病综合征范围内的大量蛋白尿会增加HMG-CoA还原酶的表达[18,19]，但是大多数证据均显示GFR的下降并不影响胆固醇的合成。在动物实验中，肾衰竭与卵磷脂的减少相关；胆固醇酰基化转移酶（lecithin: cholesterol acyltransferase，LCAT）的基因表达于肝[20]，从而导致了胆固醇酯化损害。因此，在慢性肾病与终末期肾病患者中，LCAT的功能性缺乏也很普遍，这种功能性缺乏是导致CKD患者外周组织中HDL胆固醇摄取下降、HDL成熟障碍以及血浆HDL胆固醇水平降低的主要原因。并在胆固醇酯转运蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）的影响下，胆固醇酯在HDL与IDL中替换TG（图41-1）。

研究表明，约有三分之一的血液透析患者[22]与合并蛋白尿的患者出现CEPT活性的增加。通常，在肾衰竭患者中，CEPT的升高可以导致HDL中TG水平的增加（表41-1，图41-1）。HDL包含apoA-Ⅰ与apoA-Ⅱ，二者可以分别激活LCAT与肝脂肪酶。此外，在肾衰竭模型中，肝基因表达的减少导致HDL的合成与成熟减少，继发引起apoA-Ⅰ与apoA-Ⅱ的减少。ApoA-Ⅱ同时还是清道夫受体B类Ⅰ型（scavenger receptor class B type Ⅰ，SR-BI）的配体，而SR-BI是一种靶向清除HDL胆固醇酯与TG的HDL结合蛋白[24]（见下文）。

另外，酰基化辅酶A胆固醇酰基转移酶（Acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase，ACAT）可限制胆固醇酯的去酯化与释放游离的胆固醇至肝外组织[10]。在CKD患者中，ACAT的基因表达与活性均增加，从而进一步损害了HDL介导的胆固醇摄取与成熟[25]。其中，高甘油三酯血症是尿毒症性血脂紊乱的典型表现[1,2,6,7,10]。肝源性的酰基化辅酶A:甘油二酯酰基化转移酶（diacylglycerol acyltransferase，DGAT）是TG生物合成的最后步骤。在慢性肾病实验模型中，DGAT的活性是降低的，说明高甘油三酯血症的主要机制是TG的清除的下降而非合成增加。但是，在蛋白尿状态下，DGAT的活性是增加的，这也导致了在肾病综合征时典型的高甘油三酯血症。

除了酶的缺陷外，受体与其他蛋白质的改变也导致血脂紊乱。LDL受体相关蛋白（LDL receptor-related protein，LRP）可以清除血浆中的IDL与肝中CM（通过apoE与apoB的靶向作用）的剩余物。在CKD的实验模型中，LRP的表达减少，导致CM与IDL水平的升高[10,28]。此外，在骨骼肌、心肌、脂肪、脑组织中，VLDL受体调节apoE依赖的VLDL清除。而在尿毒症患者中，VLDL受体表达的下降致使VLDL水平升高。除此，LDL受体调节肝对LDL胆固醇的摄取。LDL受体的表达在GFR的下降时改变并不明显，但在蛋白尿状态下会显著降低[10,31,32]。其次，在蛋白尿状态下与肾病综合征时，LDL受体表达的下降会导致特异性血脂紊乱的出现（表41-1，图41-1）。另外，ApoA-Ⅰ与apoA-Ⅱ是HDL的主要组分；在ESRD患者中，ApoA-Ⅰ与apoA-Ⅱ的下降很常见，从而导致HDL水平的降低。ApoA-Ⅰ是ATP结合盒转运蛋白1（ATP-binding cassette transporter，ABCA1）与SR-BI的配体，上述两种物质分别可以在外周组织中转运胆固醇至HDL与在肝中卸载胆固醇[10,31]。尽管肾功能损害本身并不影响HDL受体SR-BI，但在肾病综合征范围内的蛋白尿时会使其减少，因此，导致合并蛋白尿的CKD患者胆固醇的反转运障碍。

血脂紊乱的类型

CKD患者血脂紊乱的典型表现见表41-1与图41-1。其中，主要异常包括富含TG的微粒增加与微粒的成熟障碍。LPL活性与肝脂肪酶的减低导致CM与VLDL（由此释放ApoA-Ⅰ与apoA-Ⅱ）的清除下降，使血浆TG（及富含TG的微粒）水平升高。ApoA-I与apoA-Ⅱ是合成HDL的基础，它们的减少将

导致HDL的下降，进一步损害TG/胆固醇酯与IDL及其随后致动脉粥样硬化的致密小LDL之间的交换。在严重的慢性肾衰竭及接受慢性血液透析及腹膜透析的患者中，氧化的LDL与脂蛋白a［lipoprotein（a），LP（a）］的升高很常见[1,10,33,34]。

血脂紊乱与预后的关系

心血管预后

早期CKD患者中，一些研究显示心血管死亡率增加。通过Kaiser-Permnente数据库统计超过一百万患者的分析显示，随着GFR的下降，心血管与全因死亡率均逐渐增加[35]。已有研究包括降脂治疗在内的几项后期心血管干预治疗研究显示，eGFR与预后呈负相关，尽管这些证据显示肾功能的损害可能是心血管危险因素，但因传统血管危险因素与肾功能损害间的强相关性而使这一结论变得不十分确定[36-38]。在其他人群中，总胆固醇与LDL胆固醇与心血管（或全因）死亡率显示出渐进性线性关系，但在终末期肾衰竭患者中，二者显示出“J”型或“U”形曲线，[39]。这种关系导致了医师不愿意使用在普通人群中已被验证的心血管保护方案。但是，这只是逆流行病学的一个例证[39,40]，说明CKD与低脂血症所引发的并发症、营养不良与炎症相关（图41-2）。当炎症指标被校正后，如白介素-6（interleukin-6，IL-6）或C反应蛋白（C-reactive protein，CRP），血脂与心血管死亡率的关系与普通人群类似[39]，这依然支持在这组人群中使用降脂治疗。

肾病的预后

肾小球硬化是大多数PRD在进展期的典型组织学损伤类型。它与动脉粥样硬化有一定的共同点[41]，如肾小球被系膜细胞（与血管平滑肌细胞的表型有共性）分泌的细胞外基质所替代。此外，在体外实验中，暴露于LDL胆固醇与氧化LDL的系膜细胞的基质产生增加；除此以外，人体肾活检的标本中也鉴定出脂蛋白与氧化脂类[42,43]。同样，在实验模型中，高胆固醇血症与肾小球硬化的进展相关[41,44,45]，而降脂治疗可以减轻组织学变化[41,45]。另外一个病理生理机制可能是，滤出的脂蛋白对于肾小管细胞功能的直接作用，从而导致肾小管-间质纤维化。他汀治疗可能通过减少肾小管蛋白摄取来影响这种机制[10,45,46]。在慢性肾病患者中，包括移植肾功能不全的患者，高脂血症与肾小球硬化和肾功能丧失速度的加快相关。此外，尽管蛋白尿可以导致高脂血症，但高脂血症与蛋白尿的作用相对独立并且可以累加[48]。

降脂药物对脂类标记物的影响

他汀类药物

有数项小规模试验已经证实在慢性肾病患者中

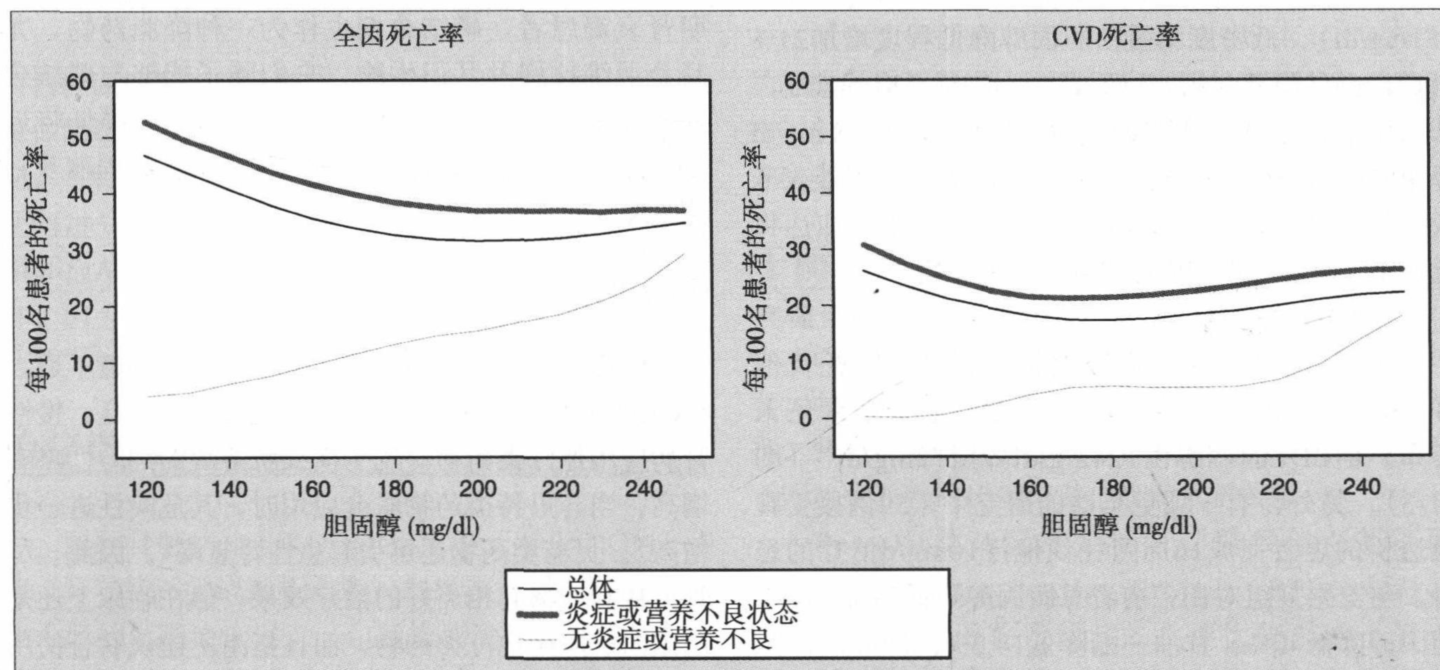


图41-2 透析患者的总胆固醇和全因死亡率及CVD死亡率的关系。曲线显示炎症指标阴性的患者总胆固醇和死亡率呈负相关。（From Ref. 39.）



他汀类药物降脂治疗的有效性与安全性。其中，英国心脏与肾脏保护研究（United Kingdom Heart and Renal Protection，UK-HARP）[49]是心脏与肾脏保护研究（Study of Heart and Renal Protection，SHARP）的前驱工作（见下文），该研究观察了448名慢性肾病患者［血肌酐>1.7mg/dl（150umol/L），包括73名透析患者与133名肾移植患者］服用辛伐他汀20mg/d与安慰剂的比较。该研究采取了与阿司匹林对应的2×2因子设计。3个月后，辛伐他汀组总胆固醇从202 mg/dl下降至163 mg/dl（-18%），LDL胆固醇从124 mg/dl下降至84 mg/dl（-30%），非HDL胆固醇164 mg/dl下降至116 mg/dl（-28%），TG从189 mg/dl下降至162mg/dl（-15%），而HDL从38mg/dl上升至40mg/dl（上升5%）。但他汀治疗对apoA-Ⅰ的水平无影响，而apoB从0.99g/L下降至0.75 g/L（-23%）。当观察至12个月时，治疗的影响降低，依从性为80%。而且，在透析前患者中应用他汀类药物后的影响与血脂类型的改变与正常人群相一致，并在接受透析治疗的亚组人群中，这种作用依然存在，但只有非透析人群的25%。

UK-HARP-Ⅱ是一项随访研究，203例非移植的CKD患者（152例透析前患者，51例透析患者）被随机分为辛伐他汀加用或不加用依折麦布组中，依折麦布剂量为20mg/d。3个月后，加用依折麦布组的患者相对于单用辛伐他汀组，在副作用无明显增加的情况下，显现了潜在的益处：总胆固醇降低程度增加25%（198 mg/dl降至130mg/dl vs. 195 mg/dl降至151mg/dl），低密度脂蛋白胆固醇降低程度增加21%（121 mg/dl降至64mg/dl vs. 117 mg/dl降至81mg/dl），非高密度脂蛋白胆固醇降低程度增加27%（158 mg/dl降至87mg/dl vs. 155 mg/dl降至111mg/dl）。此外，辛伐他汀降低甘油三酯及apoB的程度进一步增加达将近10%，而对HDL胆固醇及apo-Ⅰ无作用。

在4D（Die Deutsche Diabetes Dialyse）研究中，罹患2型糖尿病的血液透析患者接受阿托伐他汀10mg/d治疗，虽然其他的血脂标记物结果还未公布，但LDL胆固醇由124mg/dl降至72mg/dl[51]（图41-3）。另外，有一项更早些的研究中，59例接受腹膜透析的患者完成16周阿托伐他汀10mg/d治疗的患者，与安慰剂组对比，前者总胆固醇降低29%、LDL胆固醇降低40%、甘油三酯降低14.3%、HDL胆固醇升高7.4%[52]。总的来说，除了有轻微胃肠道不适外，患者对他汀类药物治疗耐受良好。

贝特类药物

贝特类药物尤其适用于肾病患者常见的高甘油三酯血症。然而，在肾病患者应用贝特类药物，尤其与他汀类药物联合使用时[10,53,54]，肌炎、横纹肌溶解以及肌酐升高的发生率增加[10,53]。其中，有一项12例肾病综合征患者应用辛伐他汀与非诺贝特降脂治疗的对比研究中[54]，两种药物均降低总胆固醇（分别为21%和19%）、apoB（分别为21%和27%）和apoE（分别为20%和32%）水平相当。辛伐他汀组降低LDL胆固醇（分别为23%和8%）及IDL胆固醇（分别为20%和8%）作用更强，而降低甘油三酯（分别为14%和41%）、VLDL胆固醇（分别为16%和52%）、apoC-Ⅱ和 apoC-Ⅲ以及$VLDL_1$和$VLDL_2$的作用弱于非诺贝特组。此外，非诺贝特组升高HDL达19%。如上所述，CKD患者中致密小低密度脂蛋白有致动脉粥样硬化作用。非诺贝特升高LDL_1和LDL_3，但对LDL_2无作用。不过总的来说，贝特类药物降LDL胆固醇的强度中等。贝特类药物可降低致动脉硬化的、胆固醇性的和富含甘油三酯的微粒，而他汀类药物无此作用。

烟酸类药物

烟酸及其衍生物对肾病的HDL胆固醇及高甘油三酯血症可能有改善作用。但目前该类药物用于肾病患者的临床资料很少[55]。胆酸螯合剂尚未普及应用，且CKD患者很可能不能耐受其副作用[10]。另外对进展期肾衰竭患者，磷结合剂也作为一种降脂药物，尤其是司维拉姆及其衍生物，它们除了能够与磷结合外，还能在肠内与脂类结合，使总胆固醇降低将近20%，LDL胆固醇降低约20%、但对HDL胆固醇及甘油三酯无显著作用。

药物副作用

他汀类药物治疗最常见的副作用是胃肠道不适。在CKD患者，这种副作用没有明显增强。但是，慢性肾病应用他汀类药物时发生横纹肌溶解的危险性略有增高，当与贝特类药物联合应用时，其危险性进一步增高[53]。贝特类药物还可引起急性肾衰竭[53]。因此，尽管贝特类药物有相当好的治疗效果，但在临床上还是更倾向于应用他汀类药物，而且指南不建议联合使用他汀及贝特类药物。

他汀类药物是最常用的一线降脂药。各种他汀的

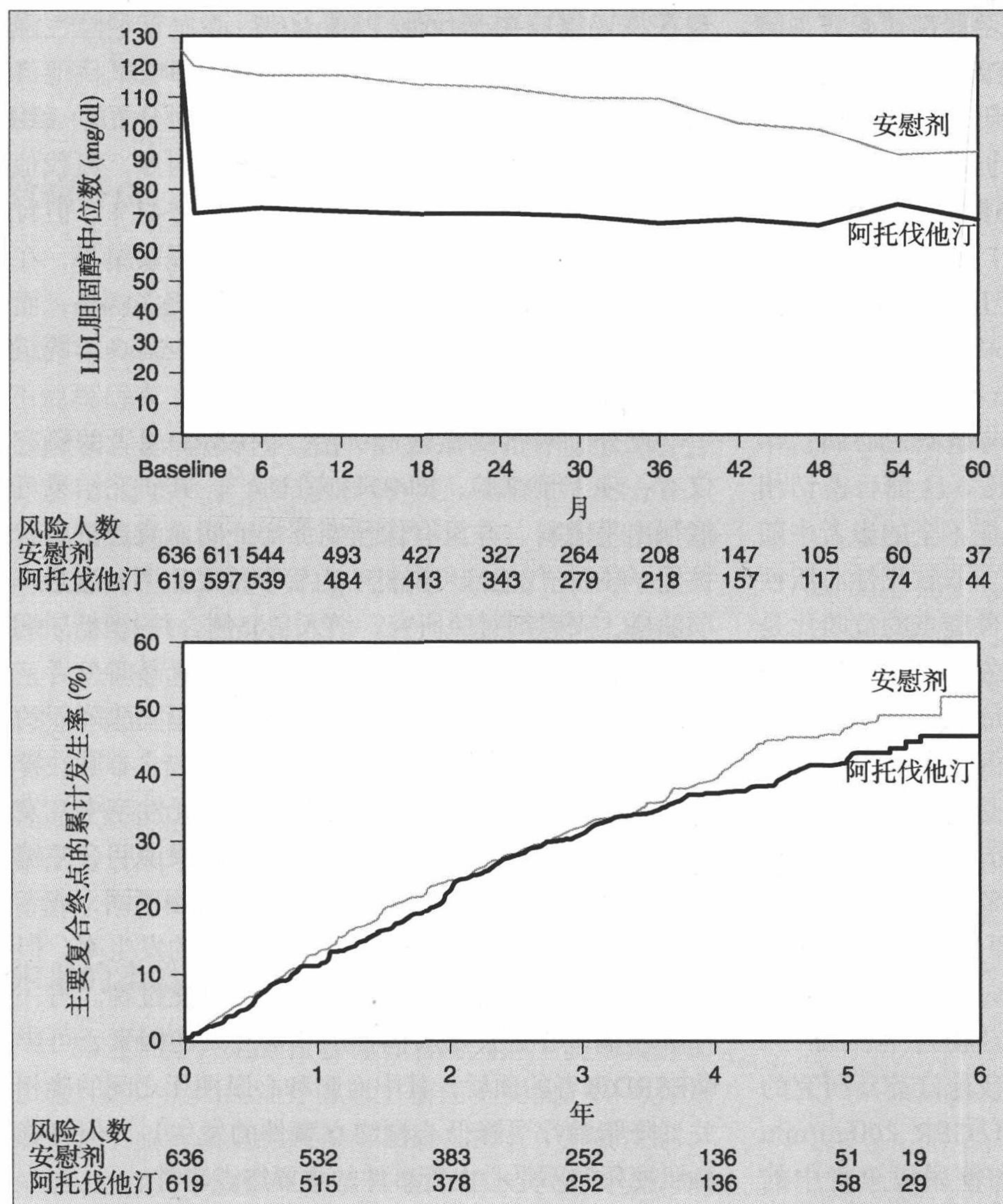


图41-3 4D研究中阿托伐他汀对血脂的影响，其对接受透析治疗的2型糖尿病的复合CV终点没有显著影响。(From Ref. 41.)

药物代谢情况不同，值得一提的是，可通过不同的微粒体酶CYP3A4和CYP2C9代谢。依照肾损伤程度不同，每种药物减量的具体建议不同，但一般不需要减量超过50%，除非合并应用环孢素A[10,10,53,56,57]。当应用环孢A或他罗利姆时应避免使用或仅应用小剂量他汀，因为它们可以导致依赖CYP3A4酶代谢的他汀类药物（如辛伐他汀、洛伐他汀）血药浓度显著升高。

治疗指南及目标

国际肾脏病协会KDOQI指南中，对于CKD1～4期（肾功能正常或透析前期）的患者，基本沿用了其他人群的血脂治疗建议（包括推荐治疗目标值）。另外指南中进一步指出，CKD1～4期患者应作为高危心血管危险人群来对待，对这一人群中还应开展广泛的临床研究。虽然大多数指南声明缺乏特异的实验数据，但对于英国等其他国家的患者，指南推荐的治疗方法类似。

干预：临床研究

PRD不同阶段患者的个体化降脂治疗方面已经有大量的研究，入选患者的肾损害程度、蛋白尿水平、肾病综合征各有不同。但血脂代谢紊乱的类型及不同血脂亚型的比例与其他疾病人群类似。

Tonelli及其同事分析了“普伐他汀荟萃研究”（Pravastatin Pooling Project，PPP）资料，其中汇总了应用普伐他汀的主要大规模心血管干预试验［包括普伐他汀在缺血性疾病的长期干预研究（Long-Term Intervention with Pravastatin in

Ischaemic Disease，LIPID）、苏格兰西部冠心病预防研究（West of Scotland Coronary Prevention Study，WOSCOPS）、胆固醇和复发事件研究（Cholesterol and Recurrent Events，CARE）[58-61]］以及一些单个试验，共计19 700例患者，其中2876例患者（14.6%）eGFR>90ml/min（肾功能正常），12333例患者（62.6%）eGFR 60～90ml/min（轻度肾功能不全），4491例患者（22.8%）eGFR低于60ml/min。荟萃比较后发现，二级预防临床试验中患者的eGFR低于一级预防试验患者[58,62-65]，而低eGFR与基础冠心病、年龄、高血压等心血管病危险因素及不良预后密切相关。事后分析发现，中等程度肾功能不全的患者中随机应用普伐他汀者，以心源性死亡、非致死性心肌梗死和冠脉血管重建为联合心血管事件终点的危险比是0.77，另外，如将脑卒中亦作为终点事件，其危险比为0.79[58,62]。若包含一级预防研究在内，应用普伐他汀者的全因死亡率无明显差异。上述事实说明，存在心血管基础疾病的患者首要死因是心血管疾病，而非其他原因。这个推论支持事后分析结论，即他汀类药物在存在基础冠心病（和相关危险因素）且合并CKD的患者中有治疗作用，而在原发性CKD患者无改善心血管预后的作用。无论怎样，普遍认为这些研究支持在慢性肾病患者应用他汀类药物[57]。

随后，Tonelli及其同事应用普伐他汀荟萃研究的数据库，研究了普伐他汀在CKD（eGFR <60ml/min或者<60ml/min但合并蛋白尿）和糖尿病患者中的作用[65]。这项研究表明，糖尿病增加了CKD的患病危险，他汀治疗可减少糖尿病患者心血管病联合终点（包括心肌梗死、心脏性死亡、冠脉介入治疗）事件发生。另外，此研究再次证明他汀治疗并不能降低全因死亡率，也不能明显降低慢性心脏病合并糖尿病患者的心血管病终点事件的发生率。这可能说明对复杂的心血管病患者应用单一他汀治疗无效，同时提示在这一人群的猝死率增加与心肌梗死的情况并不匹配。除此，英国-斯堪的纳维亚心脏结果试验降脂支（Lipid-Lowering Arm Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial，ASCOT-LLA）[62]是一项对至少存在三种心血管病危险因素患者的大规模研究，其亚组分析发现未诊断肾功能不全的患者应用他汀治疗的收益情况与总人群无明显差异。此外，有一项心脏保护研究（Heart Protection Study，HPS）[64]的20 500患者中，有450例患者存在轻度慢性肾衰竭（血清肌酐在1.5～2.3mg/dl）。4D研究对此亚组进行事后分析也发现在该亚组应用辛伐他汀40mg/d后心血管危险性降低程度等同于整个研究群体。另外，30项氟伐他汀研究的Meta分析中，以eGFR50ml/min为分界点（约10%患者GFR<50ml/min）。与安慰剂组对照，氟伐他汀（20～80mg）治疗可降低心血管事件41%。但肾功能情况既不影响治疗效果，也不影响观察结果，在eGFR<50ml/min患者中LDL胆固醇下降达34.4%，而eGFR>50ml/min患者中LDL胆固醇下降32.2%，两组下降程度相当。

此外，对接受血液透析治疗的ESRD患者的研究仅有一项干预试验，即4D临床试验[64]，其研究结果可能很出乎意料，并没有像预期那样证明血液透析患者接受4年阿托伐他汀可降低心血管事件发生率。这是一项随机、安慰剂对照研究，纳入1255例合并2型糖尿病并接受血液透析治疗不超过2年的终末期肾病患者，应用阿托伐他汀（20mg/d）后平均LDL胆固醇降低约42%，降至72mg/dl，但初始终点事件（包含心脏性猝死、非致死性心肌梗死和致死性或非致死性卒中）发生率无显著降低。研究者推论，这项结果说明合并糖尿病的ESRD患者的心血管事件的发生机制不同，或者阿托伐他汀治疗事实上的确可降低心梗的发生率，但对于这样的复杂病变干预治疗的时机可能过晚。另一种解释是，心血管疾病包含了非常复杂的因素，可影响ESRD患者的预后，其中血脂和心肌梗死之间的确相关（降脂治疗可降低心梗终点事件的发生），但可能心肌梗死并不是心血管事件的主要终点事件。

评估来适可（氟伐他汀）在肾移植中作用的研究（Assessment of Lescol in Renal Transplantation，ALERT）是这一领域的另一项临床试验[67,68]，该研究的人群是移植肾尚有功能但存在某种程度损伤的肾移植的患者，随机分为氟伐他汀组和安慰机组，结果发现所有血脂指标均与心肌梗死的发生率密切相关，比较而言，而心源性死亡与血脂的相关性差很多，心源性死亡与左室肥厚及高血压病相关性更强。

最后，虽然临床试验中不加他汀治疗的资料很少，但退伍军人事务部HDL干预试验（Veterans Affairs HDL Intervention Trial，VA-HIT）[69]研究中将低高密度脂蛋白胆固醇低于140mg/dl的冠心病患者分为吉非贝奇治疗组与安慰机组，受试人群中将近40%的患者肌酐清除率低于75ml/min，而将肌酐高于2mg/dl的患者被排除。结果显示，总体人群及eGFR相对较低的患者中心肌梗死、心脏性死亡或卒中构成的联合心脏终点事件的发生率降低25%。吉非贝奇应用后甘

油三酯降低35%，HDL胆固醇升高5%，但LDL无显著下降。这项研究支持贝特类药物与他汀类药物对低HDL但LDL不高的冠心病患者有治疗作用的观点。

肾病终点

动脉粥样硬化与高脂血症及肾病的进展呈平行关系，因此他汀类药物有望成为保护原发性肾病进展的药物。其中，辛伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀的小规模研究支持这一提法。此外，Bianchi等在56例蛋白尿、进展性肾病患者中应用阿托伐他汀（联合肾素-血管紧张素系统阻断剂）后，蛋白尿及GFR下降程度减轻将近50%[70]。除此以外，在一项将近4000例患者的临床试验中，应用瑞苏伐他汀后患者eGFR进行性增高1～3ml/min[71]。不过，瑞苏伐他汀推广过程中发现有蛋白尿轻度增加的现象。这在其他他汀类药物可能是普遍存在的，但还达不到影响肾功能的程度。另外，该现象的机制尚不明确，也可能由于肾小管重吸收蛋白能力受损（可能有益）所致，而非肾小球性蛋白尿增加[46,71]，因而探索肾病机制及他汀类药物治疗作用的临床研究正在开展。

未来的实验方向

综上所述，是否在各种肾衰竭人群中使用目前在普通人群中应用的治疗方针目前尚不明确。因为肾衰竭患者中血脂紊乱的病程与普通人群有一定的区别，包括心血管预后的种类及其与血脂水平的关系。例如，从合并轻度CKD的心血管疾病患者的数据分析可知，他汀类药物在轻度肾功能受损的病人中有效，但这种效果是否在PRD的患者中依然有效尚不明确。此外，进展性的CKD病患者接受他汀类药物治疗后也有益处。因此，简单来讲可以认定在CKD各个阶段给予干预治疗的效果类似[71]。其中，大多数指南也都持这样的观点，并警示罹患CKD的患者预后不良的危险性增高。目前正在开展的两项临床试验将于近期就这一领域发布结果。例如，AURORA是对规律透析患者应用瑞苏伐他汀评价生存率和心血管事件的研究，2800例在医院行血液透析的患者被随机分为瑞苏伐他汀10mg组与安慰剂组，以联合心血管事件为观察终点[72,73]。这项研究的试验规模及受试者中糖尿病患者的比例均与4D研究不同。另一项SHARP研究招募了9000例患者（包括3000例透析患者及6000例透析前患者），随机分为辛伐他汀40mg/d组、依折麦布10mg/d组与安慰剂组[74]。这项研究除了可提供辛伐他汀及依折麦布药物安全性及有效性的临床资料外，还应回答原发性CKD患者降脂治疗的效果。我们期待这些研究结果的同时，他汀治疗对冠心病的益处很可能等同于普通人群这一观点，已经为很多内科医生及患者所接受，这将促进在进展性肾病和ESRP患者中增加他汀类药物的应用。

（隋　准　译）

参考文献

1. Pritchard SS: Impact of dyslipidaemia in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S315–S320.
2. Tonelli M, Pfeffer MA: Kidney disease and cardiovascular risk. *Ann Rev Med* 2007;58:123–139.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for the development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154–2169.
4. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:S1–S92.
5. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A: Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic glomerulopathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288–296.
6. Keane WF: Lipids and progressive renal failure. *Wien Klin Wochenschrift* 1996;108:420–424.
7. Cases A, Coll E: Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int Suppl* 2005;99: S87–S93.
8. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ: Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis* 2000;35:852–862.
9. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ: The atherogenic lipoprotein phenotype: small dense LDL and lipoprotein remnants in nephrotic range proteinuria. *Atherosclerosis* 2001;157:211–220.
10. Vaziri ND: Dyslipidaemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F262–F272.
11. Vaziri ND, Liang K: Down-regulation of tissue lipoprotein lipase expression in experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 1996;50:1928–1935.
12. Chan MK, Persaud J, Varghese Z, Moorhead JF: Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984;25:812–818.
13. Goldberg A, Sherrard DJ, Brunzell JD: Adipose tissue lipoprotein lipase in chronic haemodialysis: role in plasma triglyceride metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1173–1182.
14. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P: Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;21:573–592.
15. Roullet JB, Lacour B, Yvert JP, Drueke T: Correction by insulin of disturbed TG-rich lipoprotein metabolism in rats with chronic renal failure. *Am J Physiol* 1986;250:E373–E376.
16. Klin M, Smogorzewski M, Ni Z, Zhang G, Massry SG: Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1996;97:2197–2173.
17. Pandak WM, Vlahcevic ZR, Heuman DM, Krieg RJ, Hanna JD, Chan JC: Post-transcriptional regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and cholesterol 7 alpha hydroxylase in rats with sub-total nephrectomy. *Kidney Int* 1994;46:358–364.
18. Vaziri ND, Liang K, Parks JS: Acquired Lecithen-cholesterol-acyl-transferase deficiency in the nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F823–F828.
19. Vaziri ND, Sato T, Liang K: Molecular mechanism of altered cholesterol synthesis in focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003;63:1756–1763.
20. Vaziri ND, Liang K, Parks JS: Downregulation of lecithin-cholesterol acyl transferase (LCAT) in chronic renal failure.



Kidney Int 2001;59:2192–2196.
21. Guarnieri GF, Moracchiello M, Campanacci L, et al: Lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) activity in chronic uremia. *Kidney Int* 1978;13:S26–S30.
22. Kimura H, Miyazaki R, Imura T, et al: Hepatic lipase mutation may reduce vascular disease prevalence in hemodialysis patients with high CETP levels. *Kidney Int* 2003;64:1829–1837.
23. Vaziri ND, Deng G, Liang K: Hepatic HDL receptor, SR-B1 and Apo A-I expression in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 1999;14:1462–1466.
24. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M: Identification of scavenger receptor SRB-1 as a high-density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518–520.
25. Liang K, Vaziri ND: Upregulation of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase in chronic renal failure. *Am J Physiol* 2002;283: E676–E681.
26. Vaziri ND, Dang B, Zhan CD, Liang K: Downregulation of hepatic acyl-CoA: diglycerol acyltransferase in chronic renal failure. *Am J Physiol* 2004;287:F90–F94.
27. Vaziri ND, Kim CH, Phan D, Kim S, Liang K: Upregulation of acyl-CoA: diglycerol acyltransferase in chronic renal failure. *Kidney Int* 2004;66:262–267.
28. Kim C, Vaziri ND: Downregulation of hepatic LDL receptor related protein in chronic renal failure. *Kidney Int* 2005;67:1028–1032.
29. Liang K, Oveisi F, Vaziri ND: Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridaemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998;53: 626–630.
30. Vaziri ND, Liang K: Down-regulation of VLDL receptor in experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 1996;50:1928–1935.
31. Fielding CJ, Fielding PE: Cellular cholesterol efflux. *Biochim Biophys Acta* 2001;1533:175–189.
32. Liang K, Vaziri ND: Downregulation of hepatic high-density lipoprotein receptor, SR-B1 in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;56:621–626.
33. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, et al: Enhanced LDL oxidation in uraemic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis. *Kidney Int* 1994;45:876–883.
34. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, et al: HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:481–488.
35. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
36. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285–1295.
37. Tonelli M, Jose P, Curhan G, et al: Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006;17:332(7555).
38. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al: Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563.
39. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, : Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. *JAMA* 2004;291: 451–459.
40. Kalantar-Zadeh K, Fouque D, Kopple JD: Outcome research, nutrition and reverse epidemiology in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr* 2004;14:64–71.
41. Border WA, Ruoslahti E: Transforming growth factor-beta in disease: the dark side of tissue repair. *J Clin Invest* 1992;90:1–7.
42. Abrass CK: Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease. *Am J Nephrol* 2004;24:46–53.
43. Takemura T, Yoshioka K, Aya N: Apolipoproteins and lipoprotein receptors in glomeruli in human kidney diseases. *Kidney Int* 1993;43:918–927.
44. Marsh JB: Lipoprotein metabolism in experimental nephrosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;213:178–186.
45. Yoshimura A, Nemoto T, Sugenoya Y, et al: Effect of simvastatin on proliferative nephritis and cell-cycle protein expression. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S84–S87.
46. Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME: Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2249–2257.
47. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P: Progression of renal failure: role of apolipoprotein B–containing lipoproteins. *Kidney Int* 1997;63:S98–S101.
48. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, et al: Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transpl* 1997;12(9):1908–1915.
49. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al: First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-1) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005;45:473–484.
50. Landray M, Baigent C, Leaper C, et al: The Seecond United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) study: a randomized controlled study of the safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;45:385–395.
51. Wanner C, Krane V, Marz W, et al: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
52. Harris KP, Wheeler DC, Chong CC: A placebo-controlled trial examining atorvastatin in dyslipidaemic patients undergoing CAPD. *Kidney Int* 2002;61:81469–81474.
53. Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C: Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is Gemfibrozil an innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1993–1999.
54. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ: Comparative effects of cerivastatin and fenofibrate on the atherogenic lipoprotein phenotype in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:341–348.
55. Owada A, Suda S, Hata T: Antiproteinuric effect of niceritol a nicotinic acid derivative in chronic renal disease with proteinuria. *Am J Med* 2003;114:347–353.
56. Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
57. Campese VM, Park J: HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney. *Kidney Int* 2007;71:1215–1222.
58. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al: Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563.
59. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
60. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.
61. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.
62. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al: Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748–3754.
63. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al: Prevention of coronary and stroke events in patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandanavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicentre randomized clinical trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
64. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
65. Chonchoi M, Cook M, Kjekshus J, Pedersen TR, Lindenfeld J: Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007;49:373–382.
66. Holdaas H, Wanner C, Ablethauser C, Gimpelewicz C, Isaacsohn J: The effect of fluvastatin on cardiac outcomes in patients with moderate to severe renal insufficiency: a pooled analysis of double-blind, randomized trials. *Int J Cardiol* 2007;117:64–74.
67. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, et al: Fluvastatin prevents



cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transpl* 2004;4:988–995.

68. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al: Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT Extension Study. Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. *Am J Transpl* 2005;5: 2929–2936.
69. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC: Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) Investigators. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insuffiency. *Kidney Int* 2004;66:1123–1130.
70. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41: 565–570.
71. Vidt DG, Harris S, McTaggart F, Ditmarsch M, Sager PT, Sorof JM. Effect of short-term rosuvastatin treatment on estimated glomerular filtration rate. *Am J Cardiol* 2006;97:1602–1606.
72. Fellstrom B, Zannad F, Schmieder R, et al: Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients—design and rationale of the AURORA study. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;23:6–9.
73. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, et al: Effect of Rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients: baseline data from the AURORA Study. *Kidney Blood Press Res* 2007;30(5):314–322.
74. Baigent C, Landry M: Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003;84:S207–S210.

第 42 章

特殊患者人群：高危种族中的脂质异常

Krishnaswami Vijayaraghavan 和 Prakash C. Deedwania

引言

当前心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）的风险信息主要来源于对欧洲高加索人群的研究。但其他种族人群经受更强的CVD负担，包括冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary heart disease，CHD）和卒中[1,2]。以往推测城市化或坚持西方生活方式对不同人群的代谢及血管功能障碍的影响不同；举例来说，与欧洲人群相比，南亚人群具有更高的CHD患病率和心血管死亡率。非裔美国人被证实具有更高的CHD和卒中的发病率，而非裔英国人较不列颠人的CHD发病率较低但卒中发生率较高[3,4]。中国人群和日本人群被证实卒中发病率一直较高，但CHD较低。北美土著人群具有更高的CHD发病率，然而墨西哥裔美国人群卒中和CHD发病率均较高。

尽管事实上传统的心血管危险因素，如吸烟、血压和总胆固醇可以在这些不同种族人群中预测危险性，但并不能充分解释在这些种族之间的风险差异，提示可能存在其他的解释。在腹型肥胖、胰岛素抵抗、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、脂联素和血浆同型半胱氨酸水平等方面不同种族存在差异。此外，不同种族之间CVD风险的显著差异可能归因于遗传、生物学和环境因子的不同，为疾病的病因、治疗需要及治疗反应提供了有价值的线索。另外，在美国的中年或老年人群尽管无临床CVD，但血脂异常常需要药物治疗。血脂异常的治疗和控制欠佳是中危和高危人群的主要问题，为性别和种族相关的差异提供了证据。CVD作为美国的公共健康问题的影响，以及降脂治疗在一级预防中的明确获益，使我们应努力改善血脂异常的治疗和控制，消除血脂异常治疗的差异，并作为我们最高的国家健康质量改进优先项目[5,6]。正在进行的研究应增加理解种族差异作为一种潜在的独立危险因素，进而更好地明确治疗靶目标和特异性人群的治疗选择。这篇综述描述了心血管危险因素的流行情况，主要集中于高危种族人群的脂质异常、种族间差异、这种差异的可能原因以及未来的研究方向。

西班牙人和拉丁美洲人

在西班牙人群中，CVD是死亡的主要原因。其中，男性中CVD占死亡的27.3%，女性中为33.1%。在最近美国一项人群预后研究中，资料来自≥20岁，由墨西哥裔美国人和非西班牙白种人群（non-Hispanic white，NHW）参加1999—2002年国家健康和营养调查（National Health and Nutrition Examination Survey，NHANES），显示墨西哥裔美国人2型糖尿病的发病率（13%，经性别和年龄校正后）明显高于非西班牙白种人群（8%）；然而，墨西哥裔美国人

较非西班牙白种人群更容易被诊断（77% vs. 65%）和治疗（63% vs. 47%）。墨西哥裔美国人血脂异常比例稍低（31% vs. 35%），高血压和血脂异常的知晓率明显低于NHW （高血压57% vs.71% ，血脂异常 33% vs. 56%）。高血压和血脂异常的治疗比例也明显偏低 （高血压42% vs. 61% ，血脂异常14% vs. 30%）。校正年龄、性别、受教育程度及获得医疗情况后显示，墨西哥裔美国人比非西班牙白种人更容易知晓并治疗其糖尿病，但较少知晓并治疗其高血压和血脂异常[7-9] 。各种族人群血脂异常的患病率参见表42-1。

NHANES 1999—2002的数据显示，63.3%的参加者检测显示高胆固醇血症或正在接受降胆固醇治疗，已被专业人员告知其伴有高胆固醇血症[10]。女性比男性更少了解自身的身体情况；美国黑人和墨西哥裔美国人较白人更少了解其自身情况。高胆固醇血症的墨西哥裔美国人中不足1/2了解其自身情况[11,12]。

动脉粥样硬化多种族研究（Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis，MESA）是一项国家心、肺、血液研究所（National Heart，Lung，and Blood Institute，NHLBI）资助的多中心研究，该项研究设计旨在调查多种族间亚临床CVD患病率、相关性和进展情况。六个中心人选了6814例男性（47%）和女性无症状的CVD受试者[13]。受试者基线情况 （2000—2002年）为年龄45～84岁， 38%为白人，28%为黑人，22%为西班牙裔，12%为中国人。有75.2%（797/1060）的受试者血脂治疗达到了NHLBI国家胆固醇教育计划成人治疗委员会 （National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）制定的目标， 40.6%（797/1964）的受试者伴有血脂异常（表42-2和表42-3）。与女性相比，男性更容易接受药物治疗，但较难控制。与非西班牙白种人相比，华裔美国人更少接受药物治疗，但并未观察到治疗及控制比例的差异。 非洲人和西班牙人血脂异常的患病率与非西班牙白种人相似，但治疗及控制不足。如校正了获得医疗情况后种族差异减弱；然而，尽管校正了危险因素、社会经济特征以及获得医疗情况，但性别差异仍持续存在。与低危人群相比，高危及中危人群血脂异常控制较差。在高危人群中， 19.7%未接受降脂药物治疗的个体其冠状动脉钙化（coronary artery calcium，CAC）评分超过400。对于有降脂治疗适应证的个体未接受治疗，且冠状动脉钙化的严重程度是不同的，其中，48.0%无CAC，46.8% CAC在0～400之间，39.6% CAC大于400，未接受治疗（P=0.04）。

西班牙人群瑞苏伐他汀治疗评估的多中心研究（Study Assessing Rosuvastatin in the Hispanic Population，STARSHIP）[14]，设计旨在评估瑞苏伐他汀和阿托伐他汀在降低低密度脂蛋白（LDL）胆固醇的有效性。在这项开放性试验中，696例患者LDL胆固醇水平在130～300mg/dl，甘油三酯水平低于400mg/dl（CHD中危或高危），随机接受10mg或20mg瑞苏伐他汀，或10mg/20mg阿托伐他汀治疗6周。在第6周时，10 mg瑞苏伐他汀降低LDL胆固醇较10mg阿托伐他汀更显著 （45% vs. 36%，P<0.0001），20mg 瑞苏伐他汀较20mg阿托伐他汀更明显（50% vs. 42%，P<0.0001）。还观察到瑞苏伐他汀较同等剂量阿托伐他汀更显著降低总胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白（apolipoprotein，Apo）B和脂质的比例。

表42-1 高危种族人群中脂质异常的患病率

组别	男性	女性	男性	女性	男性	女性
	LDL >130 mg/dl	LDL >130 mg/dl	HDL <40 mg/dl	HDL <40 mg/dl	TG >150 mg/dl	TG >150 mg/dl
非西班牙裔白种人	49.6	43.7	40.5	14.5	36.9	25
非裔美国人	46.3	41.6	24.3	13	21.4	14.4
墨西哥裔美国人	43.6	41.6	40.1	18.4	39.7	35.2
			HDL <35 mg/dl	HDL <35 mg/dl		
美国印第安人	46	27	19	11	28	21
	LDL >160 mg/dl	LDL >160 mg/dl				
太平洋岛国人	5.5	NA	6.4	NA	18.7	NA

LDL，低密度脂蛋白胆固醇；HDL，高密度脂蛋白胆固醇；NA，未知的；TG，甘油三酯。

表 42-2 在MESA研究中参加者的脂质和脂蛋白浓度，2000–2002

	非西班牙裔白种人 均值(SD)		中国人 均值(SD)		黑人 均值(SD)		西班牙人 均值(SD)		总平均值(标准差)
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	
胆固醇(mg/dl)	188.1 (32.8)	201.3 (32.6)	189.7 (31.2)	194.6 (31.4)	181.4 (34.2)	195.8 (36.1)	192.8 (36.8)	200.9 (36.0)	193.5 (34.7)
LDL胆固醇(mg/dl)	117.3 (29.5)	116.9 (30.6)	116.5 (28.5)	113.9 (29.2)	113.5 (32.1)	118.8 (33.5)	119.3 (33.2)	119.6 (32.8)	117.2 (31.5)
HDL胆固醇(mg/dl)	45.4 (12.1)	59.0 (15.7)	46.0 (10.8)	53.4 (13.1)	46.8 (12.5)	57.1 (15.7)	42.7 (10.0)	52.7 (13.7)	51.2 (14.8)
甘油三酯(mg/dl)	127.4 (65.5)	127.0 (64.9)	135.7 (68.3)	136.4 (65.7)	106.2 (56.5)	99.2 (47.8)	154.1 (75.0)	143.1 (66.3)	125.9 (65.5)

LDL，低密度脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白；SD，标准差。

表 42-3 MESA研究参加者10年中冠心病风险和脂质异常患病率评估，2000–2002

		非西班牙裔白种人		中国人		黑人		西班牙人		
特征	N	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	男性	合计
10年冠心病风险，%	6704	13	3.8	12.5	4	13.4	4.6	13.3	4.5	8.4
脂质异常患病率，%	6704	36.9	24.4	26.9	21	31.2	29.1	32.1	26.8	29.3
降脂药物治疗比例，%										
所有MESA 参加者	6704	19.2	16.3	12.5	15.6	14.9	17.2	12.7	13.4	15.8
血脂异常参加者	1964	52	66.7	46.6	74.1	47.7	58.9	39.4	50	54
血脂异常的控制										
LDL胆固醇 <ATP Ⅲ药物起始水平，%	6704	80.3	91.6	83.8	93.3	81.8	86	78.5	85.7	85
LDL 胆固醇 <ATP Ⅲ药物治疗目标，%										
• 所有 MESA参加者	6704	62.9	75.6	66.3	79.5	62.1	67.4	58.6	68	67.4
• 血脂异常参加者	1964	39.7	57.5	35.9	61.2	32.7	38.7	27	37.3	40.6
• 正在进行药物治疗者	1060	76.4	86.2	77.1	82.5	68.5	65.7	68.5	74.5	75.3

ATP Ⅲ，国家胆固醇教育计划成人治疗委员会。



有充分的资料显示，拉丁美洲人群呈CVD高危。多个研究显示这些个体的CHD患病率更高[1,9,13,15,16]。因此，需要确诊并治疗这些个体以降低CVD总体负担。

非裔美国人

多个报道显示了非裔美国人群中危险因素的差异[17-19]。人群中总胆固醇下降10%，且CHD的发病率大约降低30%。NHANES 1999—2002的资料显示，63.3%的参加者检测显示高胆固醇血症或正在接受降胆固醇治疗，且已被专业人员告知其有高胆固醇血症。美国黑人和墨西哥裔美国人较白人更少知晓其自身情况。高胆固醇血症的墨西哥裔美国人少于1/2了解其自身情况[20]。在1988—1994年和1999—2002年，年龄20岁及20岁以上的成人校正年龄后总胆固醇水平从206mg/dl降至203mg/dl，LDL胆固醇水平从129mg/dl 降至123mg/dl。而美国20岁及20岁以上成人的平均LDL胆固醇水平为123mg/dl。根据 NHANES 1999—2002的调查结果，在非西班牙白种人群中，平均LDL胆固醇水平在男性为126mg/dl，女性为121mg/dl[10]。在非西班牙裔黑人中（男性和女性），平均LDL胆固醇水平为121mg/dl，在墨西哥裔美国人中，男性平均LDL胆固醇水平为125mg/dl，女性为117mg/dl。而美国20岁及20岁以上的成人平均高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇水平为 51.3mg/dl[21]。根据NHANES 1999—2002，在非西班牙白种人群中，男性平均HDL胆固醇水平为45.5mg/dl，女性为52.9mg/dl，在非西班牙裔黑人中，男性平均HDL胆固醇水平为51.0mg/dl，女性为57.3mg/dl。在墨西哥裔美国人中，男性平均HDL胆固醇水平为45.0mg/dl，女性为52.9mg/dl。同时，美国心脏协会 （American Heart Association，AHA）的数据提示，45%非裔美国人被证实LDL胆固醇水平升高。然而，CHD风险与一般人群相似[22]。在这一人群中，心血管发病率增加可能归因于高血压及其靶器官损害的结果[15,16,23]。

在非裔美国人中瑞苏伐他汀的有效性和安全性调查（African-American Rosuvastatin Investigation of Efficacy and Safety，ARIES）试验中[24]，774例非裔美国成人的LDL胆固醇水平为160～300mg/dl，甘油三酯低于400mg/dl，随机开放接受10mg或20mg瑞苏伐他汀，或10mg/20mg阿托伐他汀治疗6周，观察到瑞苏伐他汀较同等剂量阿托伐他汀更显著降低总胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白（Apo）B、脂蛋白和载脂蛋白比例（$P<0.017$）。与20mg阿托伐他汀比较，1mg瑞苏伐他汀还可以升高HDL胆固醇 （$P<0.017$）。尽管未进行统计学比较，但有更多瑞苏伐他汀治疗患者较阿托伐他汀治疗患者达到胆固醇降低目标值[5,24]。瑞苏伐他汀20mg和阿托伐他汀20mg治疗后所有患者平均高敏CRP（high- sensitivity CRP，hsCRP）水平较基线显著降低，接受瑞苏伐他汀10mg和20mg以及阿托伐他汀20mg治疗的患者其基线CRP水平大于2.0mg/L。在6周的治疗期内两种药物均可耐受。这项研究证明了在非裔美国人群中降脂治疗的有效性，并且提示如果因社会经济状态所导致的医疗获得限制被消除，两者获益是同等的。

社区动脉粥样硬化风险研究（Atherosclerosis Risk in Communities，ARIC）发现，LDL胆固醇对非裔美国人心血管风险性预测值较高[25-27]。在一项纽约进行的多种族横断面研究中[18]，在多种族城市社区中（22% 非西班牙白种，34%非裔美国人以及44%西班牙裔）检测了1118例老年患者（65岁以上）的脂质和脂蛋白分布和预测因子。平均总胆固醇、总胆固醇/HDL胆固醇比值以及甘油三酯随年龄增加而降低（$P<0.001$）。LDL胆固醇和总胆固醇在男性中更低，而女性HDL胆固醇更高（$P<0.001$）。西班牙裔的LDL胆固醇、总胆固醇和HDL胆固醇水平而更低，较非裔美国人总胆固醇/HDL胆固醇比值和甘油三酯水平更低，并伴有更高的HDL胆固醇水平（$P<0.001$）。西班牙裔和非裔美国人糖尿病的患病率更高（$P=0.002$），且非裔美国人的体重指数更高（$P=0.009$）。

矫正年龄后不同种族间血脂异常发病率参见图42-1、图42-2和图 42-3。在非裔美国人中进行的脂蛋白亚类评估的多中心研究中，与高加索或非裔美国人相比，非裔加勒比海人群中肝酯酶的514T等位基因频率更高，与高密度脂蛋白胆固醇升高有关，预后好。在Bogalusa心脏研究中[30]，高加索人极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）和致密小LDL脂蛋白显著高于非裔美国人。与高加索人相比，脂蛋白（a）[Lp（a）] 在非裔美国人中更高，可能部分解释其尽管HDL水平较高但CHD发病率反而升高[31]。为明确脂质相关特性基因，在翻译基因组学研究院，进行了高加索人、西班牙人、非裔美国人家族NIDDM遗传学 [Genetics of NIDDM



（GENNID）］研究，进行了甘油三酯和HDL、LDL和总胆固醇水平的基因组连锁分析[32]。大多数脂质特性显示明显的遗传特性（$P<0.001$），除了非裔美国人中甘油三酯和甘油三酯/HDL胆固醇比例。在高加索家族中，方差分析明确了染色体3p12.1–3q13.31与甘油三酯/HDL胆固醇比例和甘油三酯的连锁（LOD分别为3.36和3.27）。西班牙家族中显著的统计学证据表明甘油三酯/HDL胆固醇比例和11p连锁（LOD=2.45）。在非裔美国人中，总胆固醇连锁的最强（LOD=2.26）证据为19p13.2–19q13.42 。这些发现为以往报道的脂质相关特性连锁提供了有力的支持，提示在3p12.1–3q13.31，11p15.4–11p11.3，和19p13.2–19q13.42上存在可能影响脂质异常并与2型糖尿病相关的基因[33]。

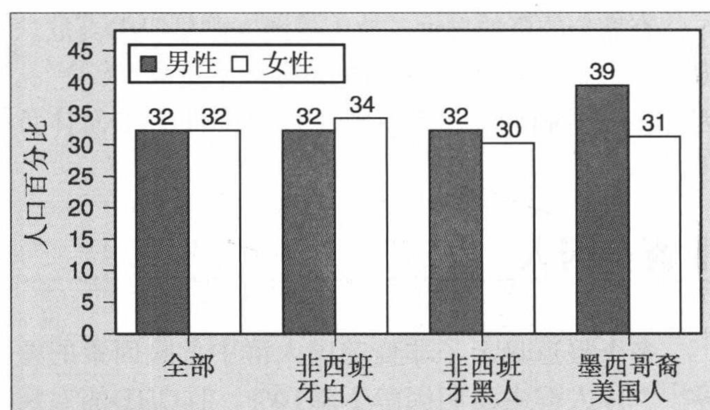


图42-2 根据种族/人种、性别，经年龄校正的20岁及20岁以上的成人LDL胆固醇≥130 mg/dl的患病率。（国家健康和营养调查，2003–2004）（来自国家医学统计中心和国家心、肺、血液研究所。）

美国土著人

美国土著人中CVD证据不充分，主要由于种族和事件的分类偏倚。举例来说，美国印第安人的死亡证明上更可能鉴定为死于饮酒或未知原因。这些错误分类导致对印第安人CVD死亡率的低估，由于资料收集不充分造成美国印第安人尽管记录的危险因素多，但CVD死亡率少的假象。另外，逻辑屏障如多个部落、文化异质性以及语言普及人群导致不能充分代表美国土著人。加强心脏研究（Strong Heart Study，SHS）设计说明，在美国印第安人中CVD及相关危险因素数据的缺陷[34, 35]。NHLBI进行了美国最大的印第安人流行病学研究，包括了亚利桑那州、北和南达科塔州、俄克拉荷马州的3种文化和地理分布区域的13个部落和社区，从纵向研究中采用了标准方法评估危险因素。这项研究对种族/人种的错误分类偏倚从本质上得到消除。加强心脏研究数据显示美国印第安人CHD死亡率与一般美国人群相似或更高，因此提示需进一步有证据明确CVD负荷的种族差异。与总体美国人群致死性CHD发病率下降的趋势相比，美国印第安人的发病率增加。美国印第安人似乎逐渐降低总胆固醇水平、改善高血压的治疗比

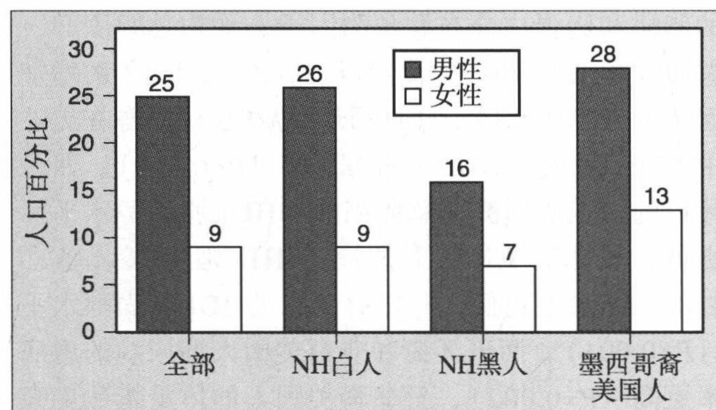


图42-1 根据种族/人种、性别，经年龄校正的20岁及20岁以上的成人HDL胆固醇<40mg/dl的患病率。（NHANES，2003–2004）。（来自国家医学统计中心和国家心、肺、血液研究所。）

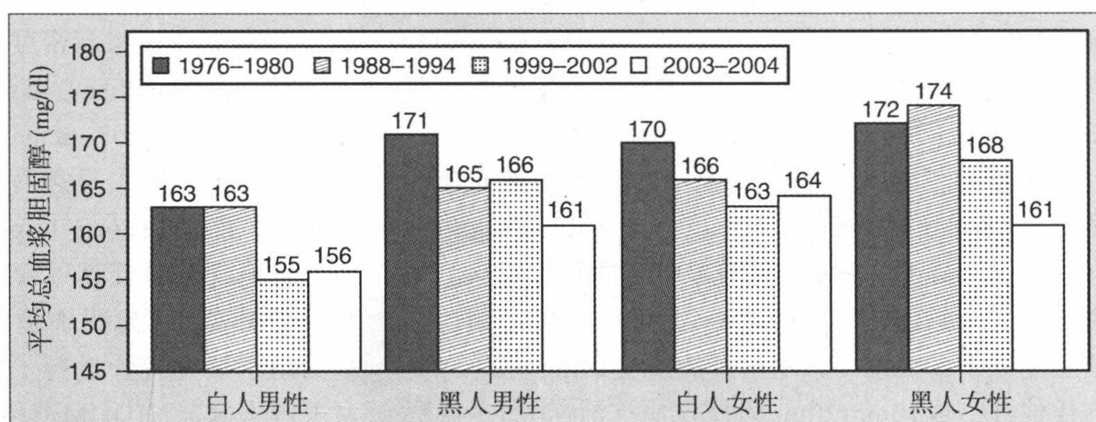


图42-3 根据种族/人种、性别、调查，年龄在12～17岁之间的青少年平均血清总胆固醇变化趋势。（国家健康和营养调查，1976–1980，1988–1994，1999–2002，和2003–2004。）（来自国家医学统计中心和国家心、肺、血液研究所。）



例、并降低吸烟率；但高血压和血脂异常的患病率明显增加。此外，糖尿病的负担明显增加。尽管一般美国人群糖尿病患病率也逐渐增加，但在印第安人中这一增长明显高于普通人群[36]。

在Navajo健康和营养调查研究（Navajo Health and Nutritional Survey，NHNS）中，40%的成人胆固醇超过200 mg/dl，并且10%成人胆固醇超过240 mg/dl。此外，46%的男性和27%的女性LDL胆固醇升高（>130mg/dl），19%的男性和11% 的女性HDL胆固醇降低（<40mg/dl），并且甘油三酯水平在28%的男性和21%的女性中升高[37]。在加强心脏研究中，甘油三酯升高是美国印第安妇女CVD的明显预测因子。[34]

太平洋岛人

观察显示，定居在美国的日本人较本土日本人具有更高的CHD发病率和更低的卒中发病率。Honolulu心脏项目（Honolulu Heart Program，HHP）最初研究了8006名日本男性，这些男性在1965年时年龄在45～68岁，生活在奥阿胡的夏威夷岛[38]。这些男性中，高LDL胆固醇（>160mg/dl）仅为 5.5%，低HDL胆固醇（<40mg/dl）为6.4%，高甘油三酯（>150mg/dl）为18.7%。此外，该项研究还显示根据糖耐量状态，从正常到糖耐量受损再到明显的糖尿病，CVD风险逐渐增加。另外，糖耐量受损和明确的糖尿病是血栓栓塞性和出血性卒中、CHD、猝死和全因死亡的危险因素，与其他危险因素无关。1997年美国糖尿病学会（American Diabetes Association，ADA）将糖尿病的诊断切点下调，空腹血糖从140 mg/dl 降至 126 mg/dl，并提示在流行病学研究中不需进行口服糖耐量试验。世界卫生组织（World Health Organization，WHO）在1998年也将空腹血糖的阈值下调。将WHO和美国糖尿病学会糖尿病的标准应用于HHP老年人队列研究中，研究发现66%用WHO标准诊断糖尿病的患者根据美国糖尿病学会标准出现。当空腹和负荷后血糖测量作为连续变量时，2小时测量值是总死亡率的更好的预测值，与空腹血糖无关。该项研究还显示，伴有糖尿病的日本老年男性平均体重指数（body mass index，BMI）为24 kg/m^2，这一数值在白人人群标准的正常范围。糖尿病常常出现在平均体重指数在正常范围（BMI 18.5～25 kg/m^2）的日本老年男性中，这一观察结果提示在升高糖尿病风险中平均体重指数应根据不同种族进行修改，正如WHO所推荐的那样。

南亚人

南亚人、亚洲印第安人和印第安美国人是可以互换的学术词语，主要指来自于印第安次大陆的人群（印度、巴基斯坦、孟加拉、尼泊尔、不丹和斯里兰卡）。这是一个独立的种族，由多种危险因素导致了CHD发病率的升高。已公布的研究提示，致密小LDL、甘油三酯、同型半胱氨酸、Lp（a） 水平升高，HDL水平降低（尤其是HDL_{2b}亚类），伴或不伴糖尿病，可能是导致危险性的主要原因[39-45]。然而，大多数研究只人选了很少的受试者，检测了有限的危险因素。结果显示，胰岛素抵抗综合征或代谢综合征，在亚洲印第安人中较美国高加索人群更常见，其病因可能是上述危险因素联合作用的结果[46]。但令人遗憾的是，在美国的亚洲印第安人中，代谢综合征与动脉粥样硬化危险性的关联目前尚不清楚。

亚洲印第安人的CVD负担

在10亿亚洲印第安人中，大约1500万生活在印度以外，220万生活在北美。估计CHD的患病率在7.2%～11%之间[47,48]。与Framingham出生研究相比，经年龄校正的心肌梗死或心绞痛的患病率在亚洲印第安人中升高3倍[49]。除此，亚洲印第安男性糖尿病患病率更高 （9%和1.1%）。在1990年的全部死亡病例中，WHO报道25%归因于CVD。亚洲印第安人移民至英国、南非、新加坡和北美，与当地人群相比，CVD风险升高1.5～4倍[50,51]。

血脂异常作为一种危险因素

与欧洲人相比，南亚人具有更高的CVD发病率，但胆固醇升高、吸烟和高血压的比率较低[2,52]。但高甘油三酯、低HDL和高水平的致密小LDL在亚洲印第安男性中较LDL水平升高更常见[52]。在一项评估急性心肌梗死危险因素的病例对照研究中，脂质谱与急性心肌梗死无关[53]。Miller和McKeigue[54] 在一项独立研究中发现，英国的亚洲印第安人总胆固醇水平较低，主要归因于HDL胆固醇降低。加拿大的南亚人因急性心肌梗死入院与对照组相比，其血脂异常的比率较低 （36%和42%）。在不同种族健康评估和危险因素研究中 （Study of Health Assessment and Risk



in Ethnic Groups，SHARE），[17] 与中国人和欧洲人相比，南亚人的甘油三酯更高，HDL胆固醇更低。然而，与欧洲人相比，LDL胆固醇水平无差异。在亚洲印第安人研究中（Coronary Artery Disease in Asian Indians，CADI），仅14%伴有冠状动脉疾病的亚洲印第安男性和5%的亚洲印第安女性HDL胆固醇水平在理想范围[55]。与之相反，在英国的两项研究中发现，总胆固醇与冠状动脉病变范围和血管造影关系密切。亚洲印第安人在多中心横断面研究中显示脂质谱的亚类有异常[56]。总胆固醇和LDL胆固醇水平的阈值可能应设置的更低一些，而HDL应更高一些，这些微小的变化可能对南亚人带来长久的影响。

在南亚人中进行的大规模的降脂治疗试验-瑞苏伐他汀在南亚人中的调查（Investigation of Rosuvastatin in South Asians，IRIS）[57]，结果显示他汀类药物可以安全、有效地降低总胆固醇、LDL胆固醇和非HDL胆固醇，人群中相当高的比例达到了NCEP ATP Ⅲ指南推荐的靶标。这项研究随机入选了740例美国和加拿大的患者，接受10mg 或 20 mg瑞苏伐他汀，与10mg或20mg阿托伐他汀作比较，瑞苏伐他汀10mg和20 mg分别使LDL胆固醇降低45%和50%，而阿托伐他汀10 mg和20 mg分别使LDL降低40%和47%。结果显示瑞苏伐他汀10mg和20 mg的达标率分别为79%和89%，而阿托伐他汀10 mg和20 mg的达标率分别为76%和85%。这是在北美的南亚人中进行的首次降脂药物干预研究[57]。

胰岛素抵抗作为危险因素

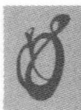
多项研究提示，亚洲印第安人胰岛素抵抗非常普遍[58-63]。在城市和农村地区对印第安人所做的多项研究证实，城市人群中危险因素更普遍，胰岛素抵抗的参数更聚集[59-63]。McKeigue等[53,54,64-66]在一项CHD危险分布的研究中，比较了在英国生活的南亚人和欧洲人，发现南亚人糖尿病的患病率升高4.3倍，并伴有更高的腹型肥胖、甘油三酯、空腹胰岛素和更低的HDL胆固醇[61]。

Ramachandran等对CHD危险变异的评估中发现，糖化血红蛋白A1c、空腹血糖和腹型肥胖之间有显著相关性，提示胰岛素抵抗可能发挥重要作用[68,69]。在加拿大的印第安人中糖耐量受损、中心型肥胖、高甘油三酯血症和低HDL更普遍（10%～19%）[17]。在英国和千里达的南亚人糖尿病的比例更高（19%～21%）[41]。Misra等的研究显示，危险因素聚集和胰岛素抵抗与CHD相关，并证实在年轻的伴有CHD表现的北美印第安人中，高血压、肥胖、糖耐量受损、高胰岛素血症、高LDL胆固醇、高甘油三酯、和低HDL胆固醇的比率明显升高[47,67,70]。同时在一项加拿大的研究中，尽管南亚人血脂异常和吸烟史的比例更低，但较对照组更易罹患糖尿病（43.4% vs. 28.2%）[17]。另在一项印度Tamil Nada的研究表明，城市的亚洲印第安人的心血管危险因素成簇出现[71-74]。胰岛素抵抗综合征的组分主要为腹型肥胖、血脂异常以及糖耐量受损，可能具有最重要的意义[75-77]。Reaven指出2型糖尿病可能只是胰岛素抵抗综合征的特征之一，胰岛素抵抗本身是CVD的一项危险因素[78]。此外，在一项横断面研究中，亚洲印第安人腹型肥胖和糖尿病的发生率很高。然而，对于非洲加勒比海人和Pima印第安人，尽管肥胖和糖尿病的发生率更高，但由于CVD患病率较低，并不符合胰岛素抵抗综合征。只有在很少的研究中有一个有意思的发现，尽管胆固醇和体脂比例/肥胖较低，但冠状动脉疾病增加，提示印第安人矛盾现象[79,80]。另外，空腹胰岛素、C肽、瘦素腹型肥胖不伴平均体重指数升高，以及纤溶酶原激活物抑制剂-1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）水平单独或聚集效应可能与糖尿病或CVD的发展具有相关性[55,81-87]。

其他新出现的危险因素

Lp（a）水平升高是CHD很强的预测因子[88,89]。与北美白人相比较，Lp（a）还显示为南亚人2型糖尿病患者CAD的独立危险因素[89]。在三项不同的研究中证实，北美生活的南亚人Lp（a）水平升高[17]。CADI研究显示南亚人Lp（a）有升高趋势（25%，而欧洲美国人为19%）[90-93]。在芝加哥Churchgoer研究中，非西班牙白种人的Lp（a）为16.3 mg/dl，南亚人为20.2mg/dl（$P<0.002$）。在加拿大的第三次研究中，南亚人平均Lp（a）水平较高加索人显著升高（分别为34.1mg/dl和17.3mg/dl，$P<0.013$），并且与动脉粥样硬化栓塞事件的危险性升高有关[17]。

Apo（a）与纤溶酶原具有同源性，并竞争作用于底物，因此导致apoB激活并被泡沫细胞摄取。与在新加坡生活的中国人相比，亚洲印第安人Lp（a）水平升高3～10倍，危险性超过3倍[94,95]。此外，南亚人还具有更高的血浆同型半胱氨酸水平和更高的CVD发生比例，提示升高的同型半胱氨酸水平和CHD之间具有相关性[96]。在英国一项病例对照



研究中，评估了在英国的亚洲印第安人CHD风险，发现亚洲印第安人同型半胱氨酸水平较欧洲人升高6%。另在一项加拿大的研究中，与中国人和欧洲人相比，南亚印第安人具有更高的同型半胱氨酸水平（分别为11.22mg/L、10mg/L和9.2mg/L；$P<0.001$）[17]。除此以外，南亚人还具有更高的胰岛素抵抗和糖尿病患病率，并且PAI-1水平[98]和糖尿病之间具有很强的相关性，提示PAI-1 可能是胰岛素抵抗综合征的间接标志物。

在SHARE研究中[17]，Anand及其同事注意到，与欧洲和中国人相比，南亚人PAI-1水平升高，南亚种族是心血管事件的独立决定因素[98]。脂蛋白相关的磷脂酶A_2 可能在亚洲印第安人中升高[99]。在印度南方和加拿大渥太华地区的一项研究中，对患者进行了动脉粥样硬化斑块的动脉内膜切除术，在比较形态研究中发现，动脉粥样硬化斑块反映了血清总胆固醇水平[100]。此外，在亚洲印第安人中，平均体重指数超过23kg/m^2 成为危险指标，肥胖与高瘦素水平相关，CVD和瘦素之间可能具有正相关性，与脂联素（adiponection）之间具有负相关性[101,102]。另外在多项研究中，HsCRP 显示为CVD风险的有意义的标志物[103,104]。此外，在无症状的亚洲印第安人中，hsCRP水平升高更普遍（60%）[70]；PAI-1水平、Ⅷ因子活性[105]和血小板-内皮细胞黏附分子在这一人群中也升高[106]。

亚洲印第安人的饮食为高碳水化合物低蛋白饮食。随着近年来营养成分变化，植物油的价格低廉导致脂肪摄入增加。饮食由摄入低脂高碳水化合物饮食转变为高脂低复合碳水化合物饮食，并增加富含能量的食物摄入。为明确饱和脂肪摄入与CHD及其危险因素患病率相关性， Singh等研究了1806例受试者，基于脂肪摄入分为三组[79,80]，与每日饱和脂肪摄入少于7%的人群相比，高度和中度饱和脂肪摄入的城市人群CHD及其危险因素更普遍。此外，在一项研究碳水化合物和亚洲饮食相关性的研究中，Ahmad[107] 提出高碳水化合物和中度脂肪摄入增加胰岛素抵抗、糖尿病和高胆固醇的风险并导致CHD。另外，在一项对美国亚洲印第安医生所做的研究中，Yagalla发现腹型肥胖和脂蛋白水平的变化与高CHD和饱和脂肪摄入相关，可能与体力活动减少有关[101]。

因此，出现围绕饮食转变为中心的多项关注，包括素食状态的改变、每餐的模式、快餐和方便食物的增加、传统印第安食物使用频率的变化以及他种族或西方食物做替代。这些导致饮食从低脂、高复合碳水化合物饮食向一种高饱和脂肪和动物蛋白、低纤维和微量元素的方式转变。这种营养转变加上运动减少导致CVD危险性增加[108]。INTERHEART是一项在52个国家进行的急性心肌梗死的病例-对照研究，入选了15 152例患者和14 820例对照者[109,110]。结果表明，吸烟、高血压和糖尿病病史、腰/臀比、饮食模式、体力活动、酒精摄入、血载脂蛋白以及心理社会因素与心肌梗死间存在相关性。血脂异常、吸烟、高血压、糖尿病、腹型肥胖、心理社会因素、水果蔬菜酒精的摄入以及规律的体育锻炼均与急性心肌梗死呈显著相关（P值均小于0.0001，除了酒精摄入P=0.03）。这些相关性无论在男性或女性，年轻人或老年人、在世界各个区域均被关注。总体来讲，这九个危险因素在男性中可以解释90%人群归因危险度，在女性中为94%，提示纠正这些危险因素可能对大多数心肌梗死早期病例具有保护作用。另外，在特定的小规模研究中，定量特征连锁分析提示在这个亚组中，特定的遗传标志物可能增加风险[111,112]。

小结

随着美国少数民族的个体数量逐渐增加，在整个人群中所占比例增大。在美国及其他国家，对少数民族进行流行病学和横断面研究显示CHD患病率增加。已有证据显示脂质异常与这一上升趋势相关。传统的危险因素可能解释大多数CHD风险。此外，其他危险因素，例如低HDL胆固醇、高甘油三酯水平、胰岛素抵抗、糖尿病、高Lp（a）、饮食不合理以及缺乏体育锻炼，都能增加CHD危险性。随着城市化导致在营养转变上接受西方生活方式，伴有CHD遗传易感性，可能导致在特定种族中CHD患病率增加。尽管不同种族间危险因素存在差异，但尚不明确是否应该因为这些差异而采取不同的治疗策略。少量的干预研究显示他汀类药物在降低胆固醇方面的有效性和安全性。然而，由于在大规模研究中入选的少数民族人群有限，是否可以降低心血管事件还不得而知。但是，在所有种族中，明确危险因素并强化治疗危险因素仍应作为治疗的基石。这一方法可以减少心血管事件和死亡的几率，但仍需要进一步的研究以明确少数民族的差异，并解释CHD的风险差异。未来进一步的研究集中在多个问题上，包括对明确种族概念的统一、CHD预防策略、更好的量化文

化因素、社会经济条件以及环境等方面。在大规模前瞻性队列研究中，应采取更低的心血管危险因素和遗传易感性的切点以区分风险差异。还应采取社会经济和政治层面的干预以改变健康行为模式降低风险。更好的理解和认知CHD的风险差异将有助于健康保健专家来建立文化敏感性预防和干预项目，以针对控制CVD在高危种族人群中的流行。

（任景怡 译）

参考文献

1. National Heart, Lung, and Blood Institute: Morbidity and Mortality: 2002 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/02_chtbk.pdf.
2. Singh RB: Coronary artery disease in South Asians. *Indian Heart J* 1997;49(2):222–223.
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S: Global burden of cardiovascular diseases. Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001;104:2746–2753.
4. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S: Global burden of cardiovascular diseases. Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104:2855–2864.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III): Executive summary of the third report of the NCEP. *JAMA* 2000;285:2486.
6. Sharma S, Malarcher AM, Giles WH, Myers G: Racial, ethnic and socioeconomic disparities in the clustering of cardiovascular disease risk factors. *Ethn Dis* 2004;14(1):43–48.
7. Kurian AK, Cardarelli KM. Racial and ethnic differences in cardiovascular disease risk factors: a systemic review. *Ethn Dis* 2007;17(1):143–152.
8. LaRosa JC, Brown CD: Cardiovascular risk factors in minorities. *Am J Med* 2005;118(12):1314–1322.
9. Rodriguez C, Pablos-Mendez A, Palmas W, Lantigua R, Mayeux R, Berglund L: Comparison of modifiable determinants of lipids and lipoprotein levels among African-American, Hispanics, and non-Hispanic Caucasians ≥65 years of age living in New York City. *Am J Cardiol* 2002;89(2):178–183.
10. Keevil JG, Cullen MW, Gangnon R, et al: Implications of cardiac risk and low-density lipoprotein cholesterol distributions in the United States for the diagnosis and treatment of dyslipidemia: data from National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2002. *Circulation* 2007;115(11): 363–1370.
11. Sundquist J, Winkleby MA: Cardiovascular risk factors in Mexican American adults: a transcultural analysis of NHANES III 1988–1994. *Am J Public Health* 1999;89(5):723–730.
12. Winkleby MA, Kraemer HC, Ahn DK, Varady AN: Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular disease risk factors: findings for women from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *JAMA* 1998;280: 356–362.
13. Goff DC Jr, Bertoni AG, Kramer H, et al: Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:647–656.
14. Lloret R, Ycas J, Stein M, for the STARSHIP Study Group: comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in Hispanic-Americans with hypercholesterolemia from the STARSHIP trial. *Am J Cardiol* 2006;98(6):768–773.
15. Centers for Disease Control and Prevention: Disparities in screening for and awareness of high blood cholesterol: United States, 1999–2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54: 117–119.
16. Centers for Disease Control and Prevention: Behavioral Risk Factor Surveillance System: Prevalence Data. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2006. http://apps.nccd.cdc.gov/brfss/index.asp.
17. Hall WD, Clark LT, Wenger NK, et al: The metabolic syndrome in African Americans: a review. African-American Lipid and Cardiovascular Council. *Ethn Dis* 2003;13(4):414–428.
18. Harris-Hooker S, Sanford GL: Lipids, lipoproteins and coronary heart disease in minority populations. *Atherosclerosis* 1994;108(Suppl)S83–S104.
19. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69–e171.
20. Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, et al: Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: The Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups (SHARE). *Lancet* 2000;356:279–284.
21. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Sprecher DL: The conjoint trait of low high-density lipoprotein cholesterol and high triglycerides in adolescent black and white males. *Metabolism* 1998;47(5):514–521.
22. Rubins HB, Robins SJ, Collins J, et al: Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease, Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1995;75(17):1196–1201.
23. Carnethon MR, Lynch, EB, Dyer AR, et al: Comparison of risk factors for cardiovascular mortality in black and white adults. *Arch Intern Med* 2006;166(11):1196–1202.
24. Ferdinand KC, Watson KE, Neal RC et al: Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in African American patients in a six week trial. ARIES Study Group. *Am J Cardiol* 2006;97(2):229–235.
25. Jones DW, Chambless LE, Folsom AR et al: Risk factors for coronary disease in African Americans: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1997. *Arch Intern Med* 2002;162: 2565–2571.
26. Metcalf PA, Sharrett AR, Folsom AR, et al: African American–white differences in lipids, lipoproteins, and apolipoproteins, by educational attainment, among middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 1998;148(8):750–760.
27. Sorlie PD, Sharrett AR, Patsch W, et al: The relationship between lipids/lipoproteins and atherosclerosis in African Americans and whites: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Epidemiol* 1999;9(3):149–158.
28. Miljkovic-Gacie I, Bunker CH, Ferrell RE, et al: Lipoprotein subclass and particle size differences in Afro-Caribbeans, African Americans, and white Americans: associations with hepatic lipase gene variation. *Metabolism* 2006;55(1):96–102.
29. Miller GJ, Beckles BLA, Maude GD, et al: Ethnicity and other characteristics predictive of CHD in a developing community: principal results of the St. James survey, Trinidad. *Int J Epidemiol* 1989;18:808–817.
30. Srinivasan SR, Segrest JP, Elkasabany AM, Berenson GS: Distribution and correlates of lipoproteins and their subclass in black and white young adults. The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;159(2);391–397.
31. Zoratti R: A review on ethnic differences in plasma triglycerides and high-density–lipoprotein cholesterol: Is the lipid pattern the key factor for the low coronary heart disease rate in people of African origin? *Eur J Epidemiol* 1998;14(1):9–21.
32. Malhotra A, Wolford JK, American Diabetes Association GENNID Study Group: Analysis of quantitive lipid traits in the genetics of NIDDM (GENNID) study. *Diabetes* 2005;54(10):3007–3014.
33. Adeyemo AA, Johnson T, Acheampong J, et al: A genome wide quantitative trait linkage analysis for serum lipids in type 2 diabetes in an African population. *Atherosclerosis* 2005;181(2):389–397.
34. Lee ET, Cowan LD, Welty TK, et al: All-cause mortality and cardiovascular disease mortality in three American Indian populations, aged 45–74 years, 1984–1988. The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:995–1008.
35. Welty TK, Rhoades DA, Yeh F, et al: Changes in cardiovascular disease risk factors among American Indians. The Strong Heart Study. *Ann Epidemiol* 2002;12:97–106.
36. Aronoff SL, Bennett PH, Gorden P, Rushforth N, Miller M: Unexplained hyperinsulinemia in normal and prediabetic Pima Indians compared with normal Caucasians. An example of racial differences in insulin secretion. *Diabetes* 1977;26:827–840.
37. Mendlein JM, Freedman DS, Peter DG, et al: Risk factors for coronary disease among Navajo Indians: findings from the Navajo Health and Nutritional Survey. *J Nutr* 1997;127:2099s–2105s.

38. Rodriguez BL, Curb JD, Burchfiel CM, et al: Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease risk factor profiles in the elderly. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1996;19:587–590.
39. Balarajan R, Bulusu L, Adelstein AM, et al: Patterns of mortality among migrants to England and Wales from the Indian subcontinent. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984;289:1185.
40. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 200424;109(7):837–842.
41. Beckles GL, Miller GJ, Kirkwood BR, Alexis SD, Carson DC: High total and cardiovascular disease mortality in adults of Indian descent in Trinidad, unexplained by major coronary risk factors. *Lancet* 1986;1:1298–1301.
42. Bhalodkar NC, Blum S, Enas EA: Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians. *Am J Cardiol* 2006;97(7):1007–1009.
43. Bhalodkar NC, Blum S, Rana T, Bhalodkar A, Kitchappa R, Kim KS, Enas E: Comparison of levels of large and small high-density lipoprotein cholesterol in Asian Indian men compared with Caucasian men in the Framingham Offspring Study. *Am J Cardiol* 2004;94(12);1561–1563.
44. Bhatnagar D, Anand IS, Durrington PN, et al: Coronary risk factors in people from the indian subcontinent living in West London and their siblings in India. *Lancet* 1995;345:405–409.
45. Bhopal R, Unwin N, White M, et al: Heterogeneity of coronary heart disease risk factors in Indian, Pakistani, Bangladeshi, and European origin populations: cross-sectional study. *BMJ* 1999;319(7204):215–220.
46. Pais P, Pogue J, Gerstein H, et al: Risk factors for acute myocardial infarction in Indians: a case–control study. *Lancet* 1996;348:358–363.
47. Misra J, Girinath M, Viswanathan V: Risk variables for coronary artery disease in Asian Indians. *Am J Cardiol* 2001;87:267–271.
48. Reddy KS, Yusuf S: Emerging epidemic of CVD in the developing countries. *Circulation* 1998;97:596–601.
49. Wilson PWF, Christiansen JC, Anderson KM, Kannel WB: Impact of national guidelines for cholesterol risk factor screening: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1989;262:41–44.
50. Singh Bedi U, Sing S, Syed A, Aryafar H, Arora R: Coronary artery disease in South Asians, an emergent risk group. *Cardiol Rev* 2006;14:74–80.
51. Uppaluri CR: Heart disease and its related risk factors in Asian Indians. *Ethn Dis* 2002;12(1):45–53.
52. Singh V, Deedwania P: Dyslipidemia in special populations: Asian Indians, African Americans, and Hispanics. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8(1):32–40.
53. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG: Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991;337:382–386.
54. McKeigue PM, Miller GJ, Marmot MG: Coronary heart disease in South Asians overseas: a review. *J Clin Epidemiol* 1989;42:597.
55. Enas EA, Garg A, Davidson MA, et al: Coronary heart disease and its risk factors in first-generation immigrant Asian Indians to the United States of America. *Indian Heart J* 1996;48: 343–352.
56. Kulkarni KR, Markovitz JH, Nanda NC, Segrest JP: Increased prevalence of smaller and denser LDL particles in Asian Indians. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 1999;19(11):2749–2755.
57. Deedwania PC, Gupta M, et al: Comparison of rosuvastatin and atorvastatin in South Asian patients at risk of coronary artery disease (from the IRIS trial). *Am J Cardiol* 2007;99: 1538–1543.
58. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM: PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thomb Haemost* 1997;78(1):656–660.
59. Gupta M, Brister S: Is South Asian ethnicity and independent cardiovascular risk factor? *Can J Cardiol* 2006;22(3):193–197.
60. Gupta R, Gupta HP, Kumar N, Joshi AK, Gupta VP: Lipoprotein, lipids and the prevalence of hyperlipidemia in rural India. *J Cardiovasc Risk* 1994;1(2):179–184.
61. Gupta R, Gupta VP, Sarna M, et al: Prevalence of coronary heart disease and risk factors in an urban Indian population: Jaipur Heart Watch-2. *Indian Heart J* 2002;54(1):59–66.
62. Gupta R, Gupta VP: Meta-analysis of coronary heart disease prevalence in India. *Indian Heart J* 1996;48:241–245.
63. Gupta R, Sarna M, Thanvi J, Rastogi P, Kaul V, Gupta VP: High prevalence of multiple coronary risk factor in Punjabi Bhatia community: Jaipur Heart Watch-3. *Indian Heart J* 2004;56(6): 646–652.
64. McKeigue PM, Ferrie JE, Pierpoint T, et al: Association of early-onset coronary heart disease in South Asian Men with glucose intolerance and hyperinsulinemia. *Circulation* 1993;87: 152–161.
65. McKeigue PM, Marmot MG, Adelstein AN, et al: Diet and risk factors for coronary heart disease in Asians in northwest London. *Lancet* 1985;ii:1086–1089.
66. McKeigue PM: Coronary heart disease in Indians, Pakistanis, and Bangladeshis: aetiology and possibilities for prevention. *Br Heart J* 1992;67:341–342.
67. Misra A, Reddy RB, Reddy KS, Mohan A, Baja JS: Clustering of impaired glucose tolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in young North Indian Patients with coronary heart disease: a preliminary case–control study. *Indian Heart J* 1999;51(3):275–280.
68. Ramachandran A, Sathyamurthy I, Snehalatha C, et al: Risk variables for coronary artery disease in Asian Indians. *Am J Cardiol* 2001;87:267–271.
69. Ramachandran A, Snehalata C, Latha E, Satyavani K, Vijay V: Clustering of cardiovascular risk factors in Urban Asian Indians. *Diabetes Care* 1998;21:967–971.
70. Misra A: C-reactive protein in young individuals: problems and implications for Asian Indians. *Nutrition* 2004;20(5):478–481.
71. Mohan V, Deepa R, Rani SS, Premalatha G: Prevalence of coronary artery disease and its relationship to lipids in a selected population in South India: The Chennai Urban Population Study (CUPS No. 5). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:682–687.
72. Mohan V, Deepa R, Velmurugan K, Gokulakrishnan K: Association of small dense LDL with coronary artery disease and diabetes in urban Asian Indians—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-8). *J Assoc Physicians India* 2005;53: 95–100.
73. Mohan V, Deepa R, Velmurugan K, Premalatha G: Association of C-reactive protein with body fat, diabetes and coronary artery disease in Asian Indians: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-6). *Diabet Med* 2005;22(7):863–870.
74. Shanthi Rani CS, Rema M, Deepa R, et al: The Chennai Urban Population Study (CUPS): methodological details (CUPS paper no. 1). *Int J Diabetes Dev Countries* 1999;19:149–155.
75. Jadhav UM: Association of small dense LDL with a coronary artery disease and diabetes in urban Asian Indians—the Chennai urban Asian Indians—The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES 8). *J Assoc Physicians India* 2005;53:492–493 (author reply 493).
76. Jafar TH, Jafary FH, Jessani S, Chaturvedi N: Heart disease epidemic in Pakistan: women and men at equal risk. *Am Heart J* 2005;150(2):221–226.
77. Jolly KS, Pais P, Rihal CS: Coronary artery disease among South Asians: identification of a high risk population. *Can J Cardiol* 1996;12(6):569–571.
78. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
79. Singh RB, Niaz MA, Beegom R, Wander GS, Thakur AS, Rissam HS: Body fat percent by bioelectrical impedance analysis and risk of coronary artery disease among urban men with low rates of obesity: the Indian paradox. *J Am Coll Nutr* 1999;18(3):268–273.
80. Singh RB, Rastogi V, Niaz MA, Ghosh S, Sy RG, Janus ED: Serum cholesterol and coronary artery disease in populations with low cholesterol levels: the Indian paradox. *Int J Cardiol* 1998;65(1):81–91.
81. Chambers JC, Obeid OA, Refsum H, et al: Plasma homocysteine concentrations and risk of coronary heart disease in United Kingdom Indian Asian and European men. *Lancet* 2000;355(9203):523–527.
82. Cruickshank JK, Clark PM, Riste LK, Cooper J, Hales CN: Insulin deficiency but excess proinsulin secretion during glucose challenge of British AfroCaribbean and Indo-origin populations with high rates of diabetes. *Diab Med* 1993;10:524.
83. Deedwania P, Singh V: Coronary artery disease in South Asians: evolving strategies for treatment and prevention. *Indian Heart J* 2005;57:617–631.
84. Deepa R, Velmurugan K, Saravanan G, Dwarakanath V, Agarwal S, Mohan V: Relationship of tissue plasminogen activator, plasmino-



gen activator inhibitor-1 and fibrinogen with coronary artery disease in South Indian male subjects. *J Assoc Physicians India* 2002;50:901–906.
85. Dhawan J, Bray CL, Warburton R, Ghambhir DS, Morris J: Insulin resistance, high prevalence of diabetes, and cardiovascular risk in immigrant Asians: genetic or environmental effect? *Br Heart J* 1994;72(5):413–421.
86. Dhawan J: Coronary heart disease risks in Asian Indians. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:196–198.
87. Drewnowski A, Popkin BM: The nutrition transition: new trends in the global diet. *Nutr Rev* 1997;55:31–43.
88. Anand SS, Enas EA, Pogue J, Haffner S, Pearson T, Yusuf S: Elevated lipoprotein(a) levels in South Asians in North America. *Metabolism* 1998;47:182–184.
89. Mohan V, Deepa R, Haranath SP, et al: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for coronary artery disease in NIDDM patients in South India. *Diabetes Care* 1998;21:1819–1823.
90. Enas EA, Mehta J: Malignant coronary artery disease in young Asian Indians, thoughts on pathogenesis, prevention and therapy. Coronary Artery Disease in Asian Indians (CADI) Study. *Clin Cardiol* 1995;18(3):131–135.
91. Enas EA, Yusuf S, Mehta JL: Prevalence of coronary artery disease in Asian Indians. *Am J of Cardiol* 1992;70:945–949.
92. Enas EA, Yusuf S: Third meeting of the International Working Group on Coronary Artery Disease in South Asians, 29 March 1998, Atlanta, USA. *Indian Heart J* 1999;51(1):99–103.
93. Thomas I, Gupta S, Sempos C, Cooper R: Serum lipids in Indian physicians living in the US compared to US born physicians. *Atherosclerosis* 1986;61:99–106.
94. Hughes K, Aw TC, Kuperan P, Choo M: Central obesity, insulin resistance, syndrome X, lipoprotein(a), and cardiovascular risk in Indians, Malays, and Chinese in Singapore. *J Epidemiol Community Health* 1997;51(4):394–399.
95. Tan CE, Tai ES, Tan CS, et al: APOE polymorphism and lipid profile in three ethnic groups in the Singapore population. *Atherosclerosis* 2003;170(2):253–260.
96. Senaratne MP, MacDonald K, DeSilva D: Possible ethnic differences in plasma homocysteine levels associated with coronary artery disease between South Asian and East Asian immigrants. *Clin Cardiol* 2001;24(11):730–734.
97. Martyn CN: Serum homocysteine and risk of coronary heart disease in United Kingdom Indian Asians. Lancet 2000;355(9203):512–513.
98. Nagi DK, Knowler WC, Hanson RL, Ali VM, Yudkin JS: Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and non–insulin-dependent diabetes in Pima Indians, south Asians and Europeans. Populations at varying risk of NIDDM and coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1996;75(6):921–927.
99. Tselepsis AD, John Chapman M: Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl* 2002;3(4):57–68.
100. Varghese PJ, Arumugam SB, Cherian KM, Walley V, Farb A, Virmani R: Atheromatous plaque reflects serum total cholesterol levels: a comparative morphologic study of endarterectomy coronary atherosclerotic plaques removed from patients from the southern part of India and Caucasians from Ottawa, Canada. *Clin Cardiol* 1998;21(5):335–340.
101. Yagalla MV, Hoerr SL, Song WO, et al: Relationship of diet, abdominal obesity and physical activity to plasma lipoprotein level in Asian Indian physicians residing in the U.S. *J Am Diet Assoc* 1996;96(3):257–261.
102. Yudkin JS, Jajnik CS, Mohamed-Ali V, Bulmer K: High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural, Indians. A potential explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care* 1999;22(2):363–364.
103. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109(23):2818–2825.
104. Ridker PM: High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103(13):1813–1818.
105. Saha N, Heng CK, Mozoomdar BP, et al: Racial variation of factor VII activity and antigen levels and their correlates in healthy Chinese and Indians at low and high risk for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1995;117(1):33–42.
106. Fang L, Wei H, Chowdhury SH, et al: Association of Leu 125Val polymorphism of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) gene and soluble level of PECAM-1 with coronary artery disease in Asian Indians. *Indian J Med Res* 2005;121(2):92–99.
107. Ahmad U, Frossard PM: Coronary heart disease in South Asia: need to redefine risk. *Int J Cardiol 2006*;107(2):289–290.
108. Williams B: Westernized Asians and cardiovascular disease: nature or nurture? *Lancet* 1995;345:401.
109. Ounpuu S, Negassa A, Yusuf S, for the INTER-HEART Investigators: INTER-HEART: a global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:711–721.
110. Yusuf S, Hawken S, Onpuu S, et al: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case–control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
111. Pati N, Pati U: Paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in Indian subjects. *Int J Cardiol* 1998;66(2):165–168.
112. Sarkar PD, TMS, Madhusudhan B: Association between paraoxonase activity and lipid levels in patients with premature coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2006;373:77–81.

第 43 章

特殊患者人群：艾滋病患者

Rajagopal V. Sekhar 和 Ashok Balasubramanyam

引言

高效抗反转录病毒疗法（highly active antiretroviral therapy，HAART）的出现使得感染人类免疫缺陷病毒1（human immunodeficiency virus-1，HIV-1）患者的生存率提高，死亡率下降，同时使该类患者的营养状况得以改善。然而，在较高比例的患者身上，这些获益同时伴随着机体一些异常的改变，包括“脂肪营养不良（lipodystrophy）”和脂质代谢异常。脂肪营养不良通常表现为躯干部或颈后脂肪的堆积，而四肢及面部缺乏脂肪，或是两者同时存在。脂质代谢异常通常表现为中到重度的高胆固醇血症，伴低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）水平升高。此外，胰岛素抵抗是上述表现的一个常见的伴随情况，常导致糖尿病患病率的轻度升高（通常在接受蛋白酶抑制剂治疗的患者中出现）。抗HIV药物不良反应数据收集（Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs，DAD）研究组指出，23 347例患者中，糖尿病的患病率为3.1%。

HIV感染患者合并脂肪营养不良和脂质代谢异常时，通常最恰当的描述为“HIV相关的血脂紊乱性脂肪营养不良（HIV-associated dyslipidemic lipodystrophy，HADL）”[1]。这种脂肪营养不良通常与心血管病风险增加显著相关，因此亟待有效的治疗方法。当前的HADL治疗方案尚未攻破，其手段仅部分有效。而缺乏有效治疗的原因包括：HADL的病因未明；HIV感染患者不能中断某些抗反转录病毒药物的治疗，而这些药物可能是导致血脂紊乱及胰岛素抵抗的原因；降脂药物和抗反转录病毒药物之间的不良相互作用；标准降脂治疗的治疗反应差；肝功能异常比例较高，以及降脂药物的应用限制和治疗药物过多导致服药依从性下降。此外，对于降脂治疗的手段缺乏统一观点，尚无有效地治疗HADL的手段。

HIV相关的血脂紊乱性脂肪营养不良的构成

目前关于HADL的定义尚未被广泛接受[2]。而临床医生及研究者对脂肪营养不良的定义主要基于艾滋病患者的体型及其对整体和局部身体脂肪的测量、患者对体型的自我描述或非客观标准[3]。HIV脂肪营养不良病例的定义研究组建立了一个多因素统计模型，以提高诊断的精确度。该模型引入了年龄、性别、HIV感染病程、HIV疾病阶段、腰臀比、阴离子间隙、血浆HDL胆固醇浓度和人体测量学等因素[4]。这一模型所报道的诊断HIV相关的血脂紊乱性脂肪营养不良的敏感性为79%，特异性为80%。然而，这一模型强调了检测脂肪营养不良而不是指脂肪堆积，同时需要影像学检测手段以定量检测的脂肪

获得或损失，上述两方面限制了其在临床中应用的实用性。

HADL包括代谢异常和身体形态改变。其中，代谢异常包括特有的血脂紊乱和胰岛素抵抗。身体形态改变包括向心性脂肪堆积和周围（包括面部）脂肪减少。有一项HIV院外患者研究（HIV Out-Patient Study，HOPS）发现，导致脂肪营养不良的最显著危险因素包括HIV感染病程的延长、较高的病毒负荷，在HAART治疗前较低的CD4水平以及HAART带来的较长生存期[5,6]。除此，抗反转录病毒药物也同样参与脂肪营养不良的进展。例如，核苷反转录酶抑制剂（nucleoside reverse transcriptase inhibitor，NRTI）司坦夫定（stavudine）[7,8]或两种NRTIs，如司坦夫定和去羟肌苷（didanosine）的联合应用与严重的脂肪营养不良相关[9]。

血脂紊乱

HIV感染患者在应用HAART治疗前便可出现血脂异常（表43-1）[10-12]，通常表现为高甘油三酯血症[10]和游离脂肪酸（free fatty acid，FAA）水平升高[11]，同时还伴有血浆总胆固醇水平[12]、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、载脂蛋白（apolipoprotein，apo）A-I水平、LDL-C水平和apoB-100水平的下降[11]。其中，甘油三酯水平升高的原因是极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）、LDL和HDL中的甘油三酯含量增加以及甘油三酯清除障碍[11]。

自从HAART广泛应用以来，艾滋病患者的甘油三酯水平较前明显升高。有多项研究显示，蛋白酶抑制剂（protease inhibitor，PI）的应用和HADL血脂异常紧密相关[13-17]。PI导致的血脂异常表现为高胆固醇血症和高甘油三酯血症。另外，一项5年的队列研究分析了221例HIV感染的患者，结果发现新发高胆固醇血症、高甘油三酯血症和脂肪营养不良的累积发病率分别为24%、19%和13%，而且均与PI治疗有关[18]。还有一项瑞士队列研究中，共纳入了1160例艾滋病患者，其中60%接受了以单药PI为基础的治疗，15%接受了以双联PI为基础的治疗，结果显示高胆固醇血症和高甘油三酯血症的发病率显著增加[19]。

不同PI药物导致血脂紊乱的能力彼此之间各有差别，特别是对高甘油三酯血症的影响。其中，利托那韦（ritonavir）、奈非那韦（nelfinavir）和沙奎那韦（saquinavir）与高甘油三酯血症关系最密切，而安普那韦（amprenavir）与高甘油三酯血症关系相对较轻。例如，在一项研究中，更换药物为阿扎那韦（atazanavir）可使高甘油三酯血症下降46%[20]。此外，Periard等发现利托那韦最有可能增加高胆固醇血症的风险（可增加20倍），其次是奈非那韦（9倍）和茚地那韦（indinavir）（4倍）[14]。另外，健康的无HIV感染的成人在接受利托那韦治疗2周后可导致血浆甘油三酯、VLDL胆固醇、中间密度脂蛋白胆固醇（intermediate-density lipoprotein cholesterol，IDL-C）、apoB和脂蛋白（a）的水平显著升高，HDL-C水平下降[18]。而这些变化的机制尚不清楚。

此外，在所谓的“转换（switch）”研究中观察到停用PI药物后血脂紊乱可得到部分改善[21]，而联用PI及NRTI药物时使血脂异常加重[22]，这间接支持PI对血脂的不利影响。NRTI同样参与HIV相关血脂紊乱的发展。另外一项研究中，双联NRTI基础上联合一个PI或一个非NRTI（NNRTI）类药物与高胆固醇血症显著相关[23]。

此外，接受HAART治疗的时间长短也是影响血脂水平的一个重要因素[24]。例如，瑞士队列研究发现，长期应用PI或NNRTI为基础治疗可导致非HDL胆固醇水平升高[23]。而且长时间应用PI为基础的治疗还与血甘油三酯水平升高有关。此外，NNRTI类药物可对甘油三酯水平产生多种影响，当患者应用依法韦仑（efavirenz）时血甘油三酯水平可轻度升高，而应用奈韦拉平（nevirapine）时血甘油三酯水平可降低，当应用NRTI治疗时，血HDL-C水平升高而甘油三酯水平降低。有研究比较了三种常用的PI为基础的治疗后发现，即使是较长时间的应用，奈非那韦仅会导致轻度血脂改变，若联用茚地那韦和利托那韦则对血脂谱产生十分不利的影响，而联用洛匹那韦（lopinavir）和利托那韦对血脂谱的影响介于上述两种情况之间。另外，阿巴卡韦（abacavir）应用的增加可导致血甘油三酯水平降低[25]。其他参与高甘油三酯血脂血症的因素包括：CD4细胞计数和HIV RNA水平，但是在不同的治疗方案中，血脂水平与CD4细胞计数和病毒负荷之间的关系不同。对接受初始抗反转录病毒治疗的患者，既往应用过抗反转录病毒治疗但目前未应用的患者及目前仅仅接受NRTI治疗的患者中，血甘油三酯水平升高的风险与HIV RNA水平升高有关，但与CD4细胞计数无关；而在接受蛋白酶抑制剂、NRTI或两者联合治疗的患者中，血甘油三酯水平升高的风险与HIV病毒滴度和CD4细胞计数增

表 43-1 抗HIV药物研究中出现不良事件的人群其在基线时的心血管危险因素分析

	总体	初始治疗	当前未应用抗反转录病毒治疗	仅应用NRTI治疗	NNRTI的联合治疗	PI的联合治疗	PI和NNRTI的联合治疗	P[a]	丢失数据（%）
患者数量	17,852	2315	1082	1898	3493	7749	1315		
年龄>45岁的男性，>55岁的女性（%）	24.7	13.1	18.8	23.7	27.6	26.2	34.8	<0.001	0.1
体重指数（kg/m^2），（中位数[IQR]	23（21~25）	23（21~25）	23（20~25）	23（21~25）	23（21~25）	23（21~25）	22（21~24）	<0.0001	13.9
体重指数，>30 kg/m2 [%（95% CI）]	3.5（3.2~3.8）	4.8（3.9~5.8）	3.7（2.5~4.9）	3.0（2.1~3.8）	3.9（3.2~4.6）	3.1（2.8~3.7）	2.3（1.5~3.4）	<0.001	
现正吸烟 [%（95%CI）]	51.5（50.3~52.7）	55.1（51.9~58.4）	59.0（54.1~63.9）	52.7（49.0~56.5）	47.5（44.9~50.1）	51.6（49.8~53.3）	45.9（41.7~50.1）	<0.001	18.5
冠心病家族史[%（95%CI）]	11.4（10.8~12.0）	11.4（9.8~13.1）	9.0（6.9~11.1）	12.5（10.3~14.6）	12.6（11.1~14.1）	10.8（9.9~11.8）	13.1（10.5~15.8）	<0.09	37.2
既往心血管病史[%（95%CI）]	1.4（1.2~1.6）	0.6（0.3~0.9）	1.3（0.6~2.0）	1.8（1.2~2.5）	1.9（1.3~2.2）	1.3（1.1~1.6）	1.9（1.1~2.6）	<0.002	2.1
高血压病[%（95%CI）]	8.5（8.1~8.9）	6.1（5.0~7.1）	8.7（6.8~10.5）	7.0（5.8~8.3）	9.6（8.5~10.6）	8.9（8.2~9.5）	10.1（8.3~12.0）	<0.001	8.0
糖尿病[%（95%CI）]	2.5（2.2~2.7）	1.2（0.7~1.7）	1.1（0.4~1.7）	2.4（1.7~3.1）	3.5（2.9~4.2）	2.3（2.0~2.6）	4.2（3.1~5.3）	<0.001	3.3
总胆固醇（mmol/L）[中位数（IQR）]	5.1（4.2~6.0）	4.4（3.7~5.2）	4.4（3.7~5.2）	4.6（3.9~5.4）	5.3（4.5~6.1）	5.3（4.5~6.3）	5.9（4.9~7.1）	<0.0001	17.6
总胆固醇≥6.2 mmol/L）[%（95% CI）]	22.2（21.4~22.9）	7.7（6.4~8.9）	9.5（7.3~11.4）	9.8（8.2~11.3）	22.8（21.0~24.6）	27.0（25.7~28.2）	44.1（40.1~47.9）	<0.001	
HDL胆固醇（mmol/L）[中位数（IQR）]	1.1（0.9~1.4）	1.1（0.9~1.4）	1.1（0.8~1.3）	1.1（0.9~1.5）	1.2（1.0~1.5）	1.1（0.9~1.4）	1.1（0.9~1.4）	<0.0001	54.2
HDL胆固醇≤0.9 mmol/L [%（95% CI）]	25.7（24.6~26.8）	25.5（22.6~28.5）	35.0（30.0–39.9）	24.8（21.5~28.6）	19.1（16.7~21.5）	27.1（25.5~28.8）	23.8（20.0~27.7）	<0.001	
甘油三酯（mmol/L）[中位数（IQR）]	1.7（1.1~2.8）	1.3（0.9~1.9）	1.5（1.1~2.3）	1.4（0.9~2.2）	1.6（1.0~2.7）	1.9（1.2~3.1）	2.5（1.6~4.2）	<0.0001	17.6
甘油三酯≥2.3 mmol/L [%（95% CI）]	33.8（32.7~34.6）	15.2（13.8~17.3）	25.9（22.5~29.3）	22.7（20.3~25.0）	31.8（29.7~33.9）	40.0（38.5~41.5）	54.3（49.9~58.7）	<0.001	
脂肪营养不良[%（95%CI）]	25.4（24.6~26.1）	2.2（1.6~2.8）	20.6（17.9~23.3）	20.8（18.7~22.8）	31.2（29.3~33.1）	29.7（28.5~31.0）	35.1（31.9~38.3）	<0.001	1.1

a 应用卡方检验比较频率差异，应用Kruskal-Wallis检验是否呈正态分布。

IQR，四分位数间距；PI，蛋白酶抑制剂；NNRTI，非核苷反转录酶抑制剂；NRTI，核苷反转录酶抑制剂；CHD，冠心病；CI，可信区间；CVD，心血管病；NA，无效。（From Ref. 24.）



加均有关系[24]。

胰岛素抵抗

有HADL的患者可出现胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）[26]，产生这一现象的机制包括HAART药物的直接介导和脂肪细胞严重的功能调解不良和中间产物脂肪酸的脂毒性作用。接受PI治疗的艾滋病患者中约35%出现胰岛素抵抗，还有更小比例的一部分人群出现糖耐量异常，不过已报道的糖尿病发生率更低，大概在7%左右[27]。其次，即使在治疗浓度的PI类药物也可以导致骨骼肌的胰岛素抵抗，其机制是抑制了胰岛素敏感的葡萄糖转运蛋白4（glucose transporter 4，Glut4）[28]。此外，非糖尿病且HIV阴性的受试者接受以PI为基础的HAART治疗也会出现口服葡萄糖耐量试验异常，表现为空腹胰岛素、2小时胰岛素和2小时血糖水平均增高[27]。另外，NRTI药物特别是胸腺嘧啶脱氧核苷（thymidine）类似物，也可导致肌肉和肝的胰岛素抵抗，但其机制尚不清楚，可能的原因是这些药物干扰了线粒体氧化磷酸化，导致脂肪酸氧化缺陷，最终产生脂毒性。因此，PI和NRTI药物的直接作用以及其对脂肪细胞脂解作用的异常调节所造成的脂肪在内脏中重新分布（如肝和骨骼肌），可导致HIV感染患者最终发展为胰岛素抵抗[29-31]。同样，不同药物可产生不同的效应：例如，PI类药物阿扎那韦不影响健康人的胰岛素敏感性，而洛匹那韦和利托那韦联合应用则会导致健康人胰岛素抵抗[32]。

脂肪再分布

以HADL为特点的脂肪营养不良或称“脂肪再分布”，表现为不同程度的脂肪丢失和脂肪特异性堆积[13,33]。文献已报道的脂肪营养不良的患病率不甚一致，从13%到84%不等，其原因是目前临床上缺乏对脂肪营养不良的明确统一定义。这种不正常的脂肪再分布可表现为以下三种形式之一：(1）四肢、臀部和面部脂肪稀少；(2）腹部、乳腺、颈后部和锁骨上区域脂肪堆积；(3）同时具有中心性脂肪堆积和外周的脂肪萎缩[34]。许多研究证实，艾滋病患者经过HAART初始治疗后有很大一部分患者出现腹部脂肪增加[13,34-36]。其中，艾滋病患者脂肪再分布和代谢变化研究（the Fat Redistribution and Metabolic Changes in HIV Infection Study，FRAM study）检验了HIV相关的脂肪营养不良中周围脂肪分布和中心性脂肪堆积的表型，结果发现艾滋病男性患者存在周围脂肪缺失，而艾滋病男性患者和HIV阴性对照组相比两者中心型肥胖的程度无差异[37]。另外，HIV感染患者中心脂肪堆积的量和周围脂肪缺失的量之间无相关性，提示周围脂肪缺失和中心脂肪堆积可能没有因果关系。

在一开始，PI药物被认为是脂肪营养不良的罪魁祸首[18]。然而，随后发现应用NRTI和NNRTI类药物后同样会导致类似的身体脂肪改变[38]。有人认为PI类药物和腹部脂肪堆积更为相关；而NRTI类药物可能更多参与周围脂肪营养不良，尽管其间的区别并非绝对。这些不同的药物作用于脂肪细胞中功能和代谢的分子机制提示，HAART不同类别药物的共同作用可能是导致脂肪改变的基础。例如，PI类药物在体外试验中可增加脂解作用[39]，并降低脂肪细胞的特异性转录因子固醇调节元件结合蛋白1c（sterol regulatory element-binding protein-1c，SREBP1c）、SREBP1c依赖的脂蛋白脂酶（lipoprotein lipase，LPL）以及脂肪酸合酶[40]，而NRTI类药物则显示可以促进脂肪细胞凋亡[41]。这些作用可以互相协同并促进体内“脂肪营养不良”。然而，体外试验所应用的药物浓度要比人体内的治疗浓度高许多，这提示可能有其他因素参与了HADL的病理生理过程。

病理生理机制

尽管HADL的病理生理机制一直聚焦在HAART药物，但其根本病因可能是多因素共同作用的结果。例如，病毒本身、宿主免疫应答和疾病状态，以及治疗疗程和治疗方案均可起到关键作用[42]。HOPS[43]的数据显示，脂肪营养不良的危险因素包括药物［特别是应用NRTI胸腺嘧啶脱氧核苷类似物，如司坦夫定（stavudine）和齐多夫定（zidovudine）］、年龄、免疫学指标（如CD4 T细胞计数）、病毒学指标（如HIV负荷）以及高加索人种。而脂肪堆积的危险因素包括疗程长短、年龄、CD4 T细胞计数、HIV负荷、应用PIs类药物以及女性。还有一些流行病学的资料有助于了解可能导致HADL的危险因素的异质性。若要了解脂肪分布异常是如何进展的以及与血脂异常、胰岛素抵抗以及动脉粥样硬化的相关性，对发病机制假说的检验尤为重要。

此外，腹部内脂肪增加与代谢综合征的产生紧密相连，而后者则是心血管疾病的高危因素（图

43-1）。另外，腹部内脂肪堆积还可伴随脂肪在骨骼肌及肝中沉积增加，最终导致胰岛素抵抗。同时还伴随着循环中促炎因素和促动脉粥样硬化因素，如FFAs、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白介素-6（interleukin-6，IL-6）和纤溶酶原激活物抑制物-1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）的增加，还可导致循环中与胰岛素敏感有关的因子（如脂联素、瘦素）水平降低。不过，虽然HADL是以周围脂肪营养不良为特点，但仍需探究其病理生理机制是否以及如何与胰岛素抵抗、腹部脂肪堆积和血脂紊乱相联系。

代谢缺陷

新近的代谢研究资料[44,45]显示，HADL中异常的血脂代谢、体格改变以及胰岛素抵抗[46]可能与特异性缺陷有关。Sekhar等应用稳定同位素、质谱分析以及间接测热法研究了合并血脂紊乱及向心性脂肪堆积的HADL患者在空腹[44]及餐后[47]状态下的脂肪动力学改变。若与性别、年龄及体重指数均相匹配的非HIV受试者相比，HADL患者在脂肪转运方面有特殊的缺陷，而脂肪转运是解释HADL的关键。在空腹状态下，总的脂解作用显著增加，尽管其同时伴随着轻度的脂肪细胞内脂肪酸的循环，但仍有一部分FFA净释放入血浆。而在血浆中，脂肪酸的氧化却并未成比例的增加，这就导致FFA向肝运输、再酯化增加以及VLDL甘油三酯的合成。同时，HADL患者的空腹血清FFA和VLDL-TG水平显著增加，而HDL胆固醇水平显著降低。这些空腹状态下脂解调节能力的缺陷业已被其他研究者所观察到[45,48]。因此，尽管还有许多其他因素参与HADL的产生，如年龄、HAART的疗程和药物组成、疾病病程和病毒及免疫学因素，但HADL患者均有一个一致的总体脂解增加的过程，这可能是导致代谢异常及体格改变的一个共同因素。

为了定义外源性脂肪的分布缺陷，可以检测乳糜微粒中的甘油三酯水平。例如，经口服标记的甘油三酯的研究发现在空腹14小时后，HADL患者的血浆乳糜微粒中甘油三酯水平是非HIV对照者的5倍，这提示HADL患者存在着严重的外源性脂肪廓清能力缺陷，这与甘油三酯餐后非氧化过程延迟有关[47]。

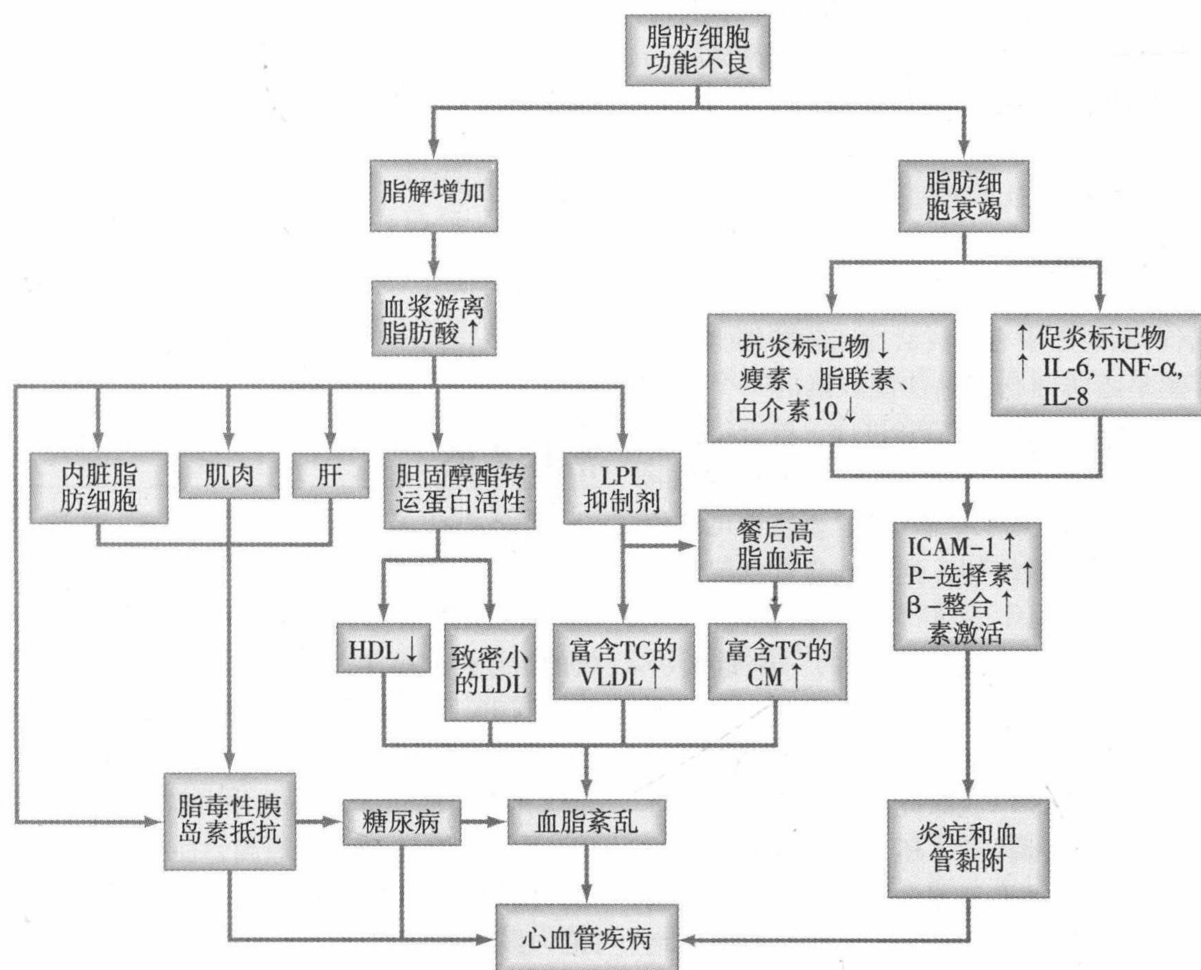


图43-1 HIV相关血脂紊乱性脂肪营养不良（HADL）中脂肪细胞功能不全的后果。（Source: Sekhar RV et al. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:173–179.）CM，乳糜微粒；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；VLDL，极低密度脂蛋白；TG，甘油三酯；LPL，脂蛋白脂酶；TNF-α，肿瘤坏死因素-α；IL，白细胞介素；ICAM，细胞间黏附因子。



上述代谢缺陷如何导致HADL?

这些空腹及餐后脂肪动力学特殊的缺陷十分重要，并且可能足以解释HADL患者的严重高甘油三酯血症、肝内及肌细胞内脂肪堆积以及（至少是部分解释）胰岛素抵抗。其他机制可以解释内脏型肥胖以及脂肪在其他部位的沉积。

这些缺陷可导致HADL。如果外周脂解增加，如股部及臀部区域，其结果可能就是周围脂肪营养不良。通常，随着血浆脂肪酸氧化的减弱，肝脂肪酸内流增加，导致富含甘油三酯的VLDL合成及分泌增加，以及在代谢活性的组织中（如肌肉和内脏脂肪细胞）脂肪异位分布，导致脂毒性胰岛素抵抗[30,31]和中心型肥胖[49]。不过，尽管HADL患者血浆脂肪酸氧化减少，但这些患者也经常表现为非血浆来源的脂肪氧化增加，如肌细胞内和肝细胞内的脂滴。此外，内脏的脂滴异常的氧化产物与胰岛素抵抗和糖耐量受损密切相关[50]，而后者则是由于胰岛素信号转导途径受损所致[51]。另外，血浆FFA浓度增加还可抑制脂肪细胞LPL的活性[52]，而LPL功能缺陷可导致肝过度分泌的富含甘油三酯的VLDL颗粒清除障碍，也可导致大量运载食物中甘油三酯的乳糜微粒清除障碍，最终导致高甘油三酯血症。综上所述，脂代谢动力学障碍的分子机制以及代谢结果可能是多重原因的，包括各种HAART药物、HIV本身表达的一些因子[53,54]以及免疫反应相关的一些因子。

激素和细胞因子缺陷

HIV患者的脂肪库中有促炎活性的脂肪细胞因子增加，这可能是脂肪细胞基础功能缺陷的一个伴随情况，而这可影响HADL的形成和进展。曾有报道，与无脂肪营养不良的艾滋病患者相比，HADL者腹部皮下脂肪中TNF-α和IL-6水平增加[55]，血浆中可溶性TNF1型受体的水平亦有增加，这与胰岛素抵抗和心血管风险均相关[56]。

另外，脂联素是胰岛素敏感性的一个重要介质。例如，HADL患者均有脂联素的缺陷，这些缺陷与高甘油三酯血症、中心型肥胖、低HDL胆固醇以及外周脂肪量减少有关[57,58]。除此，HIV感染本身可导致脂联素分泌的异常调节[59]。还有，伴有脂肪营养不良的HADL患者其血浆脂联素浓度同样较低。脂联素缺陷常意味着脂肪在非脂肪细胞的部位中堆积增加[60]，而且在其他表型的脂肪营养不良中亦可伴随脂联素抵抗[60]。因此，有脂肪营养不良的HADL患者中低脂联素血症可产生脂毒性，并促进胰岛素抵抗。

此外，1/3的HADL患者中存在生长激素（growth hormone，GH）的部分或全部缺陷[61]。已有研究对生长激素轴的功能评估显示，尽管在这些患者的胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor-1，IGF-1）水平完全正常，但GH脉冲振幅及浓度却均有减小。这些GH缺陷特点与腹部脂肪增加有关[61]。众所周知，当伴有GH缺陷的HADL患者接受GH治疗时，他们的脂肪溶解活性降低，这是HADL患者脂肪转换的关键缺陷[62]。同时，与这些发现相一致的是，血脂和内脏脂肪的生长激素释放激素（growth hormone-releasing hormone，GHRH）拮抗剂可升高循环中的GH水平至生理浓度[63]。

并发症和心血管风险

HADL患者存在心脑血管疾病的多重风险，包括血浆胰岛素水平升高、血浆总胆固醇、LDL胆固醇以及非HDL胆固醇水平升高、血浆甘油三酯水平升高和血浆HDL胆固醇水平降低。其他传统的危险因素包括吸烟、高血压和糖尿病，亦会增加心血管病的风险。根据DAD研究组报道，无论性别和年龄，接受联合抗反转录病毒治疗的患者其心肌梗死发病率升高（校正的相对风险为1.16/年）[64]；而接受PI类药物治疗后心肌梗死的校正相对风险为1.16/年， NNRTI类药物为1.05/年[65]。其他研究也发现，PI类药物的应用与心肌梗死之间的关系[66-68]。

还有研究对比了HADL患者和非脂肪营养不良的HIV感染患者的颈动脉中膜厚度，结果发现HADL患者同样存在着脑血管疾病风险[69]。

治疗策略

针对血脂紊乱的靶向干预

HADL患者存在严重的血脂紊乱时要求快速而有效的治疗，但事实上这一情况却因为种种阻碍未能实现。其中，许多类降脂药物在肝功能异常的患者中存在禁忌，而艾滋病患者由于应用抗反转录病毒治疗、药物和酒精滥用以及常合并丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）感染等原因，往往普遍存在肝功能异常。例如，城镇居民中静脉内用药的艾滋病患者合并HCV感染的发生率可高达80%[70-71]；而性接触的患者中感染的风险为16%～25%[72]。还有研究显示，在全部艾滋病患者中，HCV的感染率为45.7%[73]。另外，与单独

感染HCV的患者相比，HIV-HCV共感染的患者血清和肝中HCV的浓度更高[72]。HADL患者中较高的HCV感染率以及肝功能异常限制了降脂治疗（如他汀和贝特类药物）的应用。

此外，由于对病理生理机制认识的局限性，HADL患者中的降脂治疗正面临着挑战。已有完整的临床研究显示，这仅仅是部分有效或尚不明确，还有其他一些重要的临床试验正在进行中。目前，国家胆固醇教育计划制订的成人血脂防治指南Ⅲ（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）中对于HADL患者的降脂治疗尚持慎重态度。

生活方式的改变

NCEP ATP Ⅲ中推荐，HADL患者需制订个体化的定量饮食谱，并在临床随访中需加强饮食教育，并鼓励患者实现饮食目标。NCEP ATP Ⅲ指南还指出，高甘油三酯血症参与了心血管事件的发病风险，因而特异性降低饮食中的脂肪含量可作为一种降低LDL胆固醇和甘油三酯的方法。此外，HADL患者血甘油三酯水平升高的一部分原因是食物中甘油三酯廓清能力严重受损[47]，这提示限制食物中脂肪的摄入可显著促进HADL患者血浆甘油三酯水平的降低。

其他的心血管病风险或等危征同样需要生活方式的干预，包括鼓励患者活动、戒烟、根据患者的心脏情况、年龄和其他限制因素制定体育活动以及严格控制血压。然而，目前尚缺乏评估单独生活方式改变作用的对照研究，而饮食和运动对于HADL患者的血脂水平的影响尚期待目前正在进行的研究结果，如心脏正性研究（Heart Positive）[74]。

药物治疗

降脂药物的选择需根据血脂紊乱的类型来决定，包括如下方面：

HMG-CoA抑制剂 他汀类药物抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（3-hydroxy 3-methyl- glutaryl-coenzyme A，HMG-CoA），而后者则是内源性胆固醇合成的限速酶。当甘油三酯在200～499mg/dl时，他汀类药物已成为治疗高LDL-C或高非-HDL-C血症的一线药物。然而，许多他汀均以细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）3A4肝同工酶途径代谢，而CYP 3A4途径同样也是许多抗反转录病毒药物代谢的途径，因此他汀类药物与上述药物联用时可使血药浓度升高，导致横纹肌溶解，甚至肾衰竭的风险增加。其中，有一项研究评估了PI类药物和他汀之间的药物相互作用，结果发现奈非那韦（nelfinavir）可使阿托伐他汀的血药稳定相曲线下面积增加122%，而辛伐他汀则可使其增加517%[75]。因此，HADL患者应用他汀类药物时有些特别的推荐：对接受PI类药物治疗的患者辛伐他汀是禁忌证，如用阿托伐他汀每日用量不得超过10mg。其他他汀是由不同的细胞色素P450同工酶代谢，如普伐他汀、氟伐他汀（大部分经CYP2C9，小部分经CYP3A4代谢）和瑞舒伐他汀（CYP2C9、CYP2C19）[76-78]。此外，普伐他汀起始量可每日20～40mg，最大剂量可达每日80mg。还有一些评估普伐他汀疗效的研究一致发现，普伐他汀可使总胆固醇水平下降17%～19%，LDL-C水平下降19%，但对HDL-C水平未产生影响[79-81]，还可适当降低甘油三酯水平（9%）。另外，氟伐他汀对总胆固醇水平的影响与普伐他汀相似[82]。除此，有一项开放、单臂扩展研究（open-label，single-arm extension study）显示，每日10mg阿托伐他汀的应用可更大幅度的降低总胆固醇水平（−27%）、LDL-C水平（−37%）和甘油三酯水平（−41%）[83]。另外，HADL患者接受他汀治疗时需在随访中检测肝、肾功能和肌酶。

纤维酸衍生物——贝特类药物 一直以来，贝特类药物都被用来治疗HADL相关的高甘油三酯血症。其中，在一项回顾性研究中，Rao等发现当贝特类药物用量翻倍至最大剂量即每日162mg时，血浆甘油三酯水平可下降37%[84]。其他研究亦发现甘油三酯水平有类似的改善，同时伴有HDL-C水平增高（12%）和LDL-C水平增高（8%）[81]。此外，贝特类药物还可改善HIV感染患者的药源性高甘油三酯血症。而且，除了使血浆甘油三酯水平降低（−40%）外，还可改善apoC-Ⅲ水平（−21%）、总胆固醇水平（−14%），apoB水平（−17%）、非HDL-C水平（−17%）、HDL-C水平（+15%）以及apoAⅠ水平（+11%）。另外，贝特类药物可增大LDL颗粒，还可增加LDL抗氧化能力[85]。同时观察到，贝特类药物还可改善HADL患者的高胆固醇血症（21%）[86]。

依折麦布 依折麦布是一种胆固醇吸收抑制剂，可使伴有血脂紊乱的HIV感染患者的血浆LDL-C水平下降达20%[87]。而对于非HIV感染的高胆固醇血症患者[88,89]，依折麦布联合他汀类药物可更大幅度的降低LDL-C水平。除此，还有一项试验针对应用普伐他汀后LDL-C未能达标的HADL人群进行的研究，结果发现加用依折麦布（最多每日130mg）后，61.5%

的受试者血浆LDL-C水平达标[90]。

烟酸 有一项试验研究了33例非糖尿病且应用抗反转录病毒治疗后HIV感染控制良好的患者，给予其烟酸缓释剂每日200mg，连续用药44周，结果发现上述受试者的空腹甘油三酯、总胆固醇、HDL-C和非HDL-C水平得到显著改善。同时还应用核磁共振光谱分析发现，大HDL和大VLDL颗粒水平亦得到改善。不过，血糖相关参数有所恶化，但无论是血糖或是胰岛素变化均是一过性的[91]。

其他治疗手段 有一项小规模随机、安慰剂对照研究探讨了饮食干预（持续6周）及ω-3脂肪酸（持续8周）对HIV相关高甘油三酯血症患者的影响，研究人选了11例受试者，结果表明饮食控制对两组受试者的影响基本相同，但应用ω-3脂肪酸治疗的患者其血浆甘油三酯水平下降的幅度是对照组的四倍（14.5%）[92]。这一结果又被另一项大规模随机、安慰剂对照研究所证实。该研究共人选142例HIV感染伴高甘油三酯血症的受试者，应用ω-3脂肪酸（18%为EPA，12%为DHA）安慰剂治疗8周后发现，ω-3脂肪酸组有22.4%的受试者血浆甘油三酯水平恢复正常，而对照组仅为6.5%。该研究的一项开放式外延研究还对所有受试者额外再给予ω-3脂肪酸治疗8周，结果发现药物治疗组甘油三酯水平持续降低，而之前的安慰剂组服用药物后血浆甘油三酯水平进一步降低了21.2%[93]。此外，Wohl等研究了53例HIV感染伴高甘油三酯血症患者，比较了连续16周ω-3脂肪酸治疗与生活方式干预（饮食和运动）对高甘油三酯血症的影响，结果发现尽管ω-3脂肪酸组在研究初始时（第4周）甘油三酯水平显著降低（25%）并持续至16周（19.5%），但两组在第16周时血浆甘油三酯水平却无统计学差异[94]。结果提示，尽管ω-3脂肪酸有降低HIV感染患者的血浆甘油三酯水平的作用，但其作用程度尚需进一步评估。

另一种抗脂解药物阿昔莫司（acipimox）亦有可能用来治疗HIV患者的血脂紊乱。其中，有一项随机、安慰剂对照研究，对23例受试者给予阿昔莫司250mg 一日三次口服连续3个月，结果发现，阿昔莫司治疗组脂肪分解率显著下降，同时甘油三酯和脂肪酸水平显著降低[95]。

胰岛素抵抗的干预

胰岛素抵抗是HIV脂肪营养不良的一个重要组成部分，已有一项旨在改善胰岛素敏感性的治疗研究正在进行。这是一项安慰剂对照研究，对26例非糖尿病HIV感染患者给予二甲双胍500mg 每日2次口服，连续服用3个月，结果显示二甲双胍组胰岛素敏感性得到显著改善，口服葡萄糖耐量试验中平均胰岛素120分钟曲线下面积降低[96]。另外，二甲双胍可改善心血管危险因素，如PAI-1和组织纤溶酶原激活物（tissue plasminogen activator，tPA）水平[97]。另一项研究评估了二甲双胍或罗格列酮单独应用及联合应用的疗效，结果显示安慰剂或二甲双胍联合罗格列酮后可显著降低胰岛素曲线下面积，而单独应用二甲双胍也可降低胰岛素曲线下面积，但无显著性差异[98]。其他噻唑烷二酮类药物（如比格列酮[99]和罗格列酮[100,101]）亦可改善胰岛素的敏感性；此外，罗格列酮还可增加脂联素水平[101]。总的来讲，二甲双胍和噻唑烷二酮对于HIV感染患者胰岛素抵抗均有显著益处，可明显改善其胰岛素敏感性。另外，阿昔莫司降低脂肪酸和甘油三酯水平的作用也可能与增加胰岛素敏感性有关，其原因可能为该药能改善脂毒性，从而改善了胰岛素敏感性[95]。

纠正体型的治疗

由于我们对脂肪分布异常的产生机制认识尚存有局限性，因此其治疗还面临着挑战。目前改善体形的治疗包括抗反转录病毒疗法、药物治疗以及外科干预。

改良HAART疗法（替代某些药物，如司坦夫定）研究显示可以阻止脂肪营养不良[102,103]，但其结果尚不一致，并且这一手段有丧失对病毒控制的潜在风险。例如，以L-肉毒碱和合成的类固醇为研究手段的试验在逆转脂肪营养不良方面取得了有限的成功[104,105]。此外，外科干预包括植入假体以治疗面部脂肪缺失或注射填充物（如聚交脂酸和聚丙烯酰胺凝胶[106,107]、液化性可注射性硅树脂[108,109]）、脂肪填充以及双颧骨硅树脂移植等[110]。

HADL脂肪堆积的治疗同样十分复杂，其手段包括生活方式的调节，如饮食、运动，还有药物治疗。其中，腹部脂肪是一个重要的治疗靶位，已有研究探讨了GH、GH释放因子以及二甲双胍在该方面的作用。GH的治疗药理剂量可改善腹部脂肪堆积，但却增加葡萄糖耐量减低以及关节痛的发生。一项随机、双盲、安慰剂对照研究发现，GH释放因子可导致剂量依赖性的IGF-1生理性的增加、体重减轻、并使躯干和内脏脂肪减少[111]。另一项安慰剂对照研究对412例HIV感染患者应用合成GH释放因子连续治疗26

周，结果发现腹部脂肪显著减少（减少15.2%），体重减轻，甘油三酯水平降低以及HDL-C水平升高[112]。还有一项安慰剂对照研究中，二甲双胍可降低HIV感染合并脂质紊乱的患者其腹部内脏及皮下脂肪[96]。不过，尽管这些研究令人振奋，但尚需进一步研究。除此，外科手段亦可改善脂肪堆积，如脂肪切除，可获得短期收益，但由于脂肪有再次堆积的可能，其长期结果令人失望[113]。

小结

HADL特异性表现的病理生理解释尚不清楚。我们已从人类流行病学及代谢研究中获得了许多资料，但还需要动物或细胞模型实验对其机制进行研究。同时，由于脂肪分布紊乱与代谢综合征和心血管风险相关，因而目前越来越有必要对这些患者进行诊断和治疗。

此外，未来还需要对HADL的分子病理生理机制进行研究，同时要研究出合理的治疗手段。在此之前，还需继续根据指南，应用生活方式干预及药物治疗干预代谢综合征并降低心血管危险因素，同时，这些药物应用的同时还需要注意其与HAART疗法以及艾滋病患者日常所用其他药物之间的相互作用。

（王　岚　译）

参考文献

1. Balasubramanyam A, Sekhar RV, Jahoor F, Jones PH, Pownall HJ: Pathophysiology of dyslipidemia and increased cardiovascular risk in HIV lipodystrophy: a model of "systemic steatosis." *Curr Opin Lipidol* 2004;15:59–67.
2. Wanke C: Editorial comment: a case definition for HIV lipodystrophy—a work in progress. *AIDS Read* 2003;13:492–493.
3. Belloso WH, Quiros RE, Ivalo SA, et al: Agreement analysis of variables involved in lipodystrophy syndrome definition in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:104–111.
4. Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG: An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case–control study. *Lancet* 2003;361:726–735.
5. Mauss S, Corzillius M, Wolf E, et al: Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Med* 2002;3:49–55.
6. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al: Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15:1389–1398.
7. van der Valk M, Casula M, Weverlingz GJ, et al: Prevalence of lipoatrophy and mitochondrial DNA content of blood and subcutaneous fat in HIV-1–infected patients randomly allocated to zidovudine- or stavudine-based therapy. *Antivir Ther* 2004;9:385–393.
8. Nolan D, Hammond E, James I, McKinnon E, Mallal S: Contribution of nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor therapy to lipoatrophy from the population to the cellular level. *Antivir Ther* 2003;8:617–626.
9. Dube MP, Parker RA, Tebas P, et al: Glucose metabolism, lipid, and body fat changes in antiretroviral-naive subjects randomized to nelfinavir or efavirenz plus dual nucleosides. *AIDS* 2005;19:1807–1818.
10. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN: Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:27–31.
11. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR: Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045–1052.
12. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, et al: Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest* 1994;24:416–420.
13. Carr A, Samaras K, Burton S, et al: A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51–F58.
14. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al: Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999;100:700–705.
15. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al: Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;23:35–43.
16. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al: Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999;13:F63–F70.
17. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA: Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor–associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093–2099.
18. Tsiodras S, Mantzoros C, Hammer S, Samore M: Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:2050–2056.
19. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al: Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001;358:1322–1327.
20. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, et al: Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:174–180.
21. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al: Metabolic and anthropometric consequences of interruption of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1935–1942.
22. van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, et al: Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:847–855.
23. Jones R, Sawleshwarkar S, Michailidis C, et al: Impact of antiretroviral choice on hypercholesterolaemia events: the role of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone. *HIV Med* 2005;6:396–402.
24. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al: Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003;17:1179–1193.
25. Young J, Weber R, Rickenbach M, et al: Lipid profiles for antiretroviral-naive patients starting PI- and NNRTI-based therapy in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther* 2005;10:585–591.
26. van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, et al: Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resistance in multiple metabolic pathways. *AIDS* 2001;15:2093–2100.
27. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al: Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001;32:130–139.
28. Murata H, Hruz PW, Mueckler M: Indinavir inhibits the glucose transporter isoform Glut4 at physiologic concentrations. *AIDS* 2002;16:859–863.
29. Shikuma CM, Day LJ, Gerschenson M: Insulin resistance in the HIV-infected population: the potential role of mitochondrial dysfunction. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005;5:255–262.
30. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, et al: Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor–related lipodystrophy. *Diabetes* 2002;51:3163–3169.
31. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al: Increased fat accumulation in the liver in HIV-infected patients with antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *AIDS* 2002;16:2183–2193.



32. Noor MA, Parker RA, O'Mara E, et al: The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS* 2004;18: 2137–2144.
33. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M: "Buffalo hump" in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:867–870.
34. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al: Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000;14:37–49.
35. Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al: Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:50–55.
36. Miller J, Carr A, Smith D, et al: Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS* 2000;14:2406–2407.
37. Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, et al: Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40: 121–131.
38. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al: A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13:1659–1667.
39. Lenhard JM, Furfine ES, Jain RG, et al: HIV protease inhibitors block adipogenesis and increase lipolysis *in vitro*. *Antiviral Res* 2000;47:121–129.
40. Miserez AR, Muller PY, Spaniol V: Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein-1c–dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS* 2002;16: 1587–1594.
41. Nolan D, John M, Mallal S: Antiretoviral therapy and the lipodystrophy syndrome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. *Antivir Ther* 2001;6:145–160.
42. Nolan D, Pace C: Potential roles for uncoupling proteins in HIV lipodystrophy. *Mitochondrion* 2004;4:185–191.
43. Lichtenstein KA: Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:395–400.
44. Sekhar RV, Jahoor F, White AC, et al: Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E332–E337.
45. Reeds DN, Mittendorfer B, Patterson BW, Powderly WG, Yarasheski KE, Klein S: Alterations in lipid kinetics in men with HIV-dyslipidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E490–E497.
46. Behrens GM, Boerner AR, Weber K, et al: Impaired glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle cause insulin resistance in HIV-1-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002;110:1319–1327.
47. Sekhar RV, Jahoor F, Pownall HJ, et al: Severely dysregulated disposal of postprandial triacylglycerols exacerbates hypertriacylglycerolemia in HIV lipodystrophy syndrome. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1405–1410.
48. Hadigan C, Borgonha S, Rabe J, Young V, Grinspoon S: Increased rates of lipolysis among human immunodeficiency virus-infected men receiving highly active antiretroviral therapy. *Metabolism* 2002;51:1143–1147.
49. Bjorntorp P: The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:291–302.
50. Dobbins RL, Szczepaniak LS, Bentley B, Esser V, Myhill J, McGarry JD: Prolonged inhibition of muscle carnitine palmitoyltransferase-1 promotes intramyocellular lipid accumulation and insulin resistance in rats. *Diabetes* 2001;50:123–130.
51. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al: Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 1999;48:1270–1274.
52. Saxena U, Goldberg IJ: Interaction of lipoprotein lipase with glycosaminoglycans and apolipoprotein C-II: effects of free-fatty-acids. *Biochim Biophys Acta* 1990;1043:161–168.
53. Kino T, Gragerov A, Kopp JB, Stauber RH, Pavlakis GN, Chrousos GP: The HIV-1 virion-associated protein vpr is a coactivator of the human glucocorticoid receptor. *J Exp Med* 1999;189:51–62.
54. Kino T, Gragerov A, Slobodskaya O, Tsopanomichalou M, Chrousos GP, Pavlakis GN: Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) accessory protein Vpr induces transcription of the HIV-1 and glucocorticoid-responsive promoters by binding directly to p300/CBP coactivators. *J Virol* 2002;76:9724–9734.
55. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, et al: Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286: E261–E271.
56. Vigouroux C, Maachi M, Nguyen TH, et al: Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17: 1503–1511.
57. Addy CL, Gavrila A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS: Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:627–636.
58. Tong Q, Sankale JL, Hadigan CM, et al: Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1559–1564.
59. Sankale JL, Tong Q, Hadigan CM, et al: Regulation of adiponectin in adipocytes upon exposure to HIV-1. *HIV Med* 2006;7: 268–274.
60. Unger RH: The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol* 2003;65:333–347.
61. Rietschel P, Hadigan C, Corcoran C, et al: Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:504–510.
62. D'Amico S, Shi J, Sekhar RV, et al: Physiologic growth hormone replacement improves fasting lipid kinetics in patients with HIV lipodystrophy syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006;84:204–211.
63. Koutkia P, Canavan B, Breu J, Torriani M, Kissko J, Grinspoon S: Growth hormone-releasing hormone in HIV-infected men with lipodystrophy: a randomized controlled trial. *JAMA* 292:210–218.
64. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al: Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993–2003.
65. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al: Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723–1735.
66. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D: Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003;17:2479–2486.
67. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al: Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747–1748.
68. Varriale P, Saravi G, Hernandez E, Carbon F: Acute myocardial infarction in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am Heart J* 2004;147:55–59.
69. Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, et al: HIV-infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis: the role of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine* 2006;34:51–55.
70. Strasfeld L, Lo Y, Netski D, Thomas DL, Klein RS: The association of hepatitis C prevalence, activity, and genotype with HIV infection in a cohort of New York City drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:356–364.
71. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL: Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000;38:575–577.
72. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N: Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831–837.
73. Gonzalez Cerrajero M PGA, de los Santos Gil I, Sanz Sanz J: Prevalence of hepatitis C virus among HIV-infected patients in Area 2 of Madrid. *An Med Interna* 2006;23:111–114.
74. Samson SL, Pownall HJ, Scott LW, et al: Heart positive: design of a randomized controlled clinical trial of intensive lifestyle intervention, niacin and fenofibrate for HIV lipodystrophy/ dyslipidemia. *Contemp Clin Trials* 2006;27:518–530.
75. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM: Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3445–3450.

76. Benesic A, Zilly M, Kluge F, et al: Lipid lowering therapy with fluvastatin and pravastatin in patients with HIV infection and antiretroviral therapy: comparison of efficacy and interaction with indinavir. *Infection* 2004;32:229–233.
77. Calza L, Colangeli V, Manfredi R, et al: Rosuvastatin for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: a pilot study. *AIDS* 2005;19:1103–1105.
78. Johns KW, Bennett MT, Bondy GP: Are HIV+ patients resistant to statin therapy? *Lipids Health Dis* 2007;6:27.
79. Baldini F, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Murri R, Ammassari A, De Luca A: Efficacy and tolerability of pravastatin for the treatment of HIV-1 protease inhibitor–associated hyperlipidaemia: a pilot study. *AIDS* 2000;14:1660–1662.
80. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C, Mandalia S, Gazzard BG: Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS* 2001;15:1503–1508.
81. Aberg JA, Zackin RA, Brobst SW, et al: A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS Clinical Trials Group Study 5087. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:757–767.
82. Doser N, Kubli S, Telenti A, et al: Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidemic protease inhibitor-treated HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16:1982–1983.
83. Palacios R, Santos J, Gonzalez M, et al: Efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:536–537.
84. Rao A, D'Amico S, Balasubramanyam A, Maldonado M: Fenofibrate is effective in treating hypertriglyceridemia associated with HIV lipodystrophy. *Am J Med Sci* 2004;327:315–318.
85. Badiou S, Merle De Boever C, Dupuy AM, Baillat V, Cristol JP, Reynes J: Fenofibrate improves the atherogenic lipid profile and enhances LDL resistance to oxidation in HIV-positive adults. *Atherosclerosis* 2004;172:273–279.
86. Calza L, Manfredi R, Chiodo F: Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS* 2003;17:851–859.
87. Coll B, Aragones G, Parra S, Alonso-Villaverde C, Masana L: Ezetimibe effectively decreases LDL cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS* 2006;20:1675–1677.
88. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al: Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084–1091.
89. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J: A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:587–595.
90. Negredo E, Molto J, Puig J, et al: Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. *AIDS* 2006;20:2159–2164.
91. Dube MP, Wu JW, Aberg JA, et al: Safety and efficacy of extended-release niacin for the treatment of dyslipidaemia in patients with HIV infection: AIDS Clinical Trials Group Study A5148. *Antivir Ther* 2006;11:1081–1089.
92. Carter VM, Woolley I, Jolley D, Nyulasi I, Mijch A, Dart A: A randomised controlled trial of omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected males on highly active antiretroviral therapy. *Sex Health* 2006;3:287–290.
93. De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, et al: Reduction in triglyceride level with N–3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:278–285.
94. Wohl DA, Tien HC, Busby M, et al: Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis* 2005;41:1498–1504.
95. Hadigan C, Liebau J, Torriani M, Andersen R, Grinspoon S: Improved triglycerides and insulin sensitivity with 3 months of acipimox in human immunodeficiency virus-infected patients with hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4438–4444.
96. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S: Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:472–477.
97. Hadigan C, Meigs JB, Rabe J, et al: Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:939–943.
98. Mulligan K, Yang Y, Wininger DA, et al: Effects of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist/hip ratio. *AIDS* 2007;21:47–57.
99. Gavrila A, Hsu W, Tsiodras S, et al: Improvement in highly active antiretroviral therapy-induced metabolic syndrome by treatment with pioglitazone but not with fenofibrate: A 2 × 2 factorial, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2005;40:745–749.
100. Tomazic J, Karner P, Vidmar L, Maticic M, Sharma PM, Janez A: Effect of metformin and rosiglitazone on lipid metabolism in HIV infected patients receiving protease inhibitor containing HAART. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2005;14:99–105.
101. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, et al: Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:337–346.
102. John M, McKinnon EJ, James IR, et al: Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:29–33.
103. McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, et al: Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. *AIDS* 2005;19:15–23.
104. Mauss S, Schmutz G: L-Carnitine in the treatment of HIV-associated lipodystrophy syndrome. *HIV Med* 2001;2:59–60.
105. Day L, Shikuma C, Gerschenson M: Acetyl-L-carnitine for the treatment of HIV lipoatrophy. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1033:139–146.
106. Negredo E, Higueras C, Adell X, et al: Reconstructive treatment for antiretroviral-associated facial lipoatrophy: a prospective study comparing autologous fat and synthetic substances. AIDS Patient Care STDS 2006;20:829–837.
107. El-Beyrouty C, Huang V, Darnold CJ, Clay PG: Poly-L-lactic acid for facial lipoatrophy in HIV. *Ann Pharmacother* 2006;40:1602–1606.
108. Orentreich D, Leone AS: A case of HIV-associated facial lipoatrophy treated with 1000-cs liquid injectable silicone. *Dermatol Surg* 2004;30:548–551.
109. Jones DH, Carruthers A, Orentreich D, et al: Highly purified 1000-cSt silicone oil for treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: an open pilot trial. *Dermatol Surg* 2004;30:1279–1286.
110. Mori A, Lo Russo G, Agostini T, Pattarino J, Vichi F, Dini M: Treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy with lipofilling and submalar silicone implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:1209–1216.
111. Falutz J, Allas S, Kotler D, et al: A placebo-controlled, dose-ranging study of a growth hormone releasing factor in HIV-infected patients with abdominal fat accumulation. *AIDS* 2005;19:1279–1287.
112. Falutz J, Allas S, Blot K, et al: Metabolic effects of a growth hormone–releasing factor in patients with HIV. *N Engl J Med* 2007;357:2359–2370.
113. Hultman CS, McPhail LE, Donaldson JH, Wohl DA: Surgical management of HIV-associated lipodystrophy: role of ultrasonic-assisted liposuction and suction-assisted lipectomy in the treatment of lipohypertrophy. *Ann Plast Surg* 2007;58:255–263.

第 44 章

影响致动脉粥样硬化脂蛋白的研究药物

Harold Bays

鲨烯合酶抑制剂

3-羟基-3-甲基戊二酸二价基辅酶A（3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A，HMG-CoA）还原酶能将HMG-CoA转化为甲羟戊酸，这是胆固醇合成过程和胆固醇中间产物生成的限速步骤。HMG-CoA抑制剂通常被称为他汀类药物，是得到最广泛的研究和应用的降低胆固醇的药物。研究表明，从HMG-CoA还原酶作用开始，到胆固醇合成过程的终产物之前，有鲨烯的生成。而鲨烯是由鲨烯合酶（squalene synthase，SS）所产生的[1]（图44-1）。

多年来，多种鲨烯合酶抑制剂（SS inhibitors，SSI）被认为是降低胆固醇的药物，其中TAK475（拉帕司他）发展和进展得最好。这些药物开发的其中一条支持理由是，基于这样的假设，即患者对于他汀类药物不耐受可能与他汀类药物所诱导的下游甲羟戊酸的产物的减少有关[2]（图44-1）。因为鲨烯合酶抑制剂无法损害许多甲羟戊酸产物的合成过程，则其可能对他汀类药物不耐受患者和具有不耐受他汀类药物风险的患者具有治疗可耐受性的优势[3]。

例如，随着他汀类药物损害下游蛋白质异戊烯化过程，使甲羟戊酸减少；而通过法尼酰基转移酶、香叶烯基转移酶-Ⅰ、Rab香叶酰基转移酶等酶的使用，结果则截然相反。异戊烯化（或者异戊二烯化、脂化）是将特异的碳链加入蛋白质的过程，这有助于易化蛋白质对细胞膜的黏附（图44-2）。这些附加的异戊烯基团是由酶产物（如法尼基、香叶酰基）所衍生来的，而这些基团都是位于HMG-CoA还原酶的下游。并通过影响其黏附于细胞膜的潜力来调节细胞内蛋白的位置（其中许多蛋白参与电子或离子转移），因而异戊烯化过程的改变可能会影响细胞信号级联过程[4]。其中，异戊烯基的浓度由于他汀类药物所诱导的对HMG-CoA的抑制而有所减少，这类底物包括非固醇、异戊二烯产物，如亚铁血红素A、泛醌、长醇、Δ^2-异戊酰 tRNA。

亚铁血红素A的卟啉核是由法尼基焦磷酸（pyrophosphate，PP）生成的，它是电子转移链和氧化磷酸化的重要组成部分[5]。泛醌（辅酶Q10）是一种异戊二烯化的蛋白质，其生成也是电子转移链的重要组成部分，并能在线粒体和其他脂质膜上起抗氧化剂的作用，这对肌肉的正常功能意义重大[6]（注：尽管在临床试验或临床实践中的结果并不总是一致的，据报道辅酶Q10的应用可能会增强某些患者由他汀类药物所诱导的肌痛[7,8]）。其他类异戊二烯，包括长醇（糖蛋白合成过程中所需的一种类异戊二烯）和异戊腺苷（RNA合成过程中所需的[6]），二者都对肌肉的正常生理功能起重要的作用。最后，其他由异戊烯化所活化的蛋白质（包括Rho、Rac和Ras）是促进细胞稳定性、弱化凋

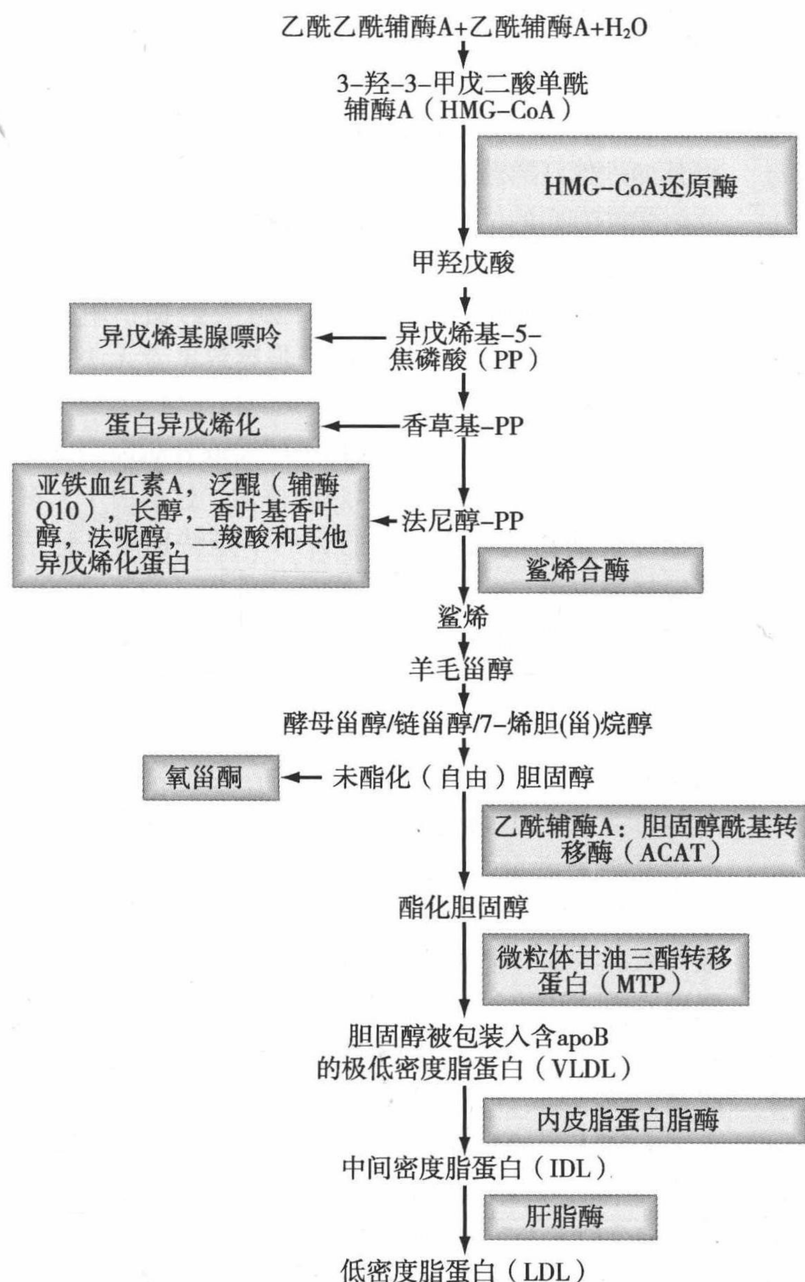


图44-1 肝胆固醇合成和脂蛋白包装。肝胆固醇合成涉及多个酶步骤，包括HMG-CoA还原酶的限速步骤和其他重要的酶，如鲨烯合酶。随后，"游离"胆固醇被酯化，合并入VLDL颗粒，然后释放进入血液循环。而后，VLDL颗粒在血液循环中经过进一步的酶处理，产生其他致动脉粥样硬化脂蛋白，如LDLs。

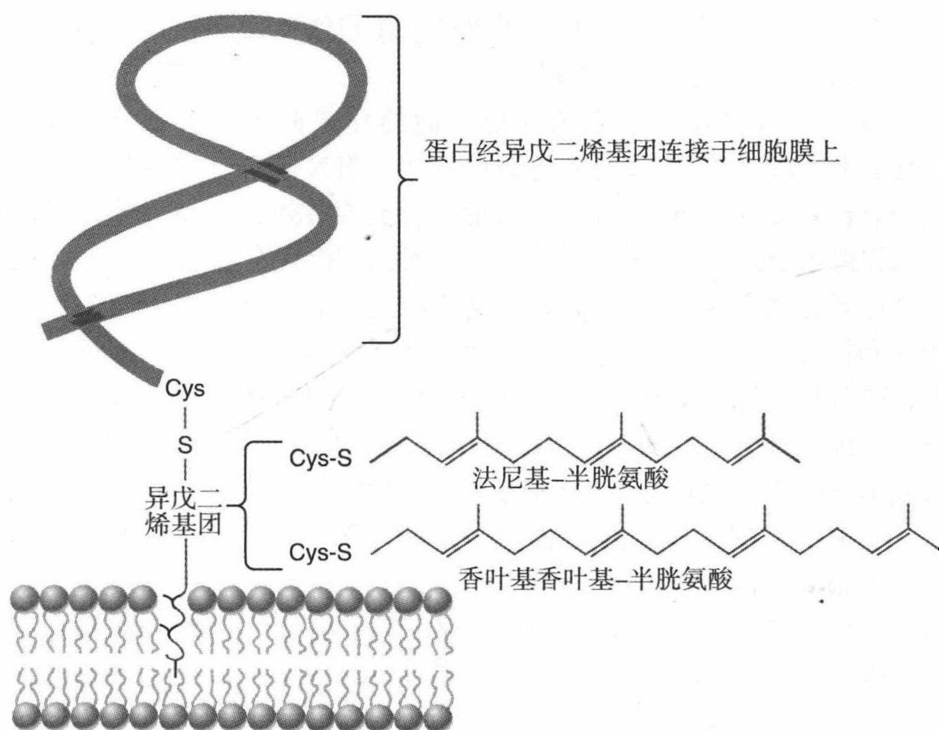


图44-2 通过脂化/异戊烯化过程使蛋白锚定于细胞膜。异戊烯化（或异戊二烯化）是将疏水、亲脂的碳链加入蛋白质，从而促进蛋白附着于细胞膜。在本图中，蛋白质的氨基酸中半胱氨酸部分通过硫醚键（R-S-R）连接到法尼基异戊二烯和（或）香叶酰上[45]。

亡的三磷酸鸟苷（guanosine triphosphate，GTP）的结合物。因此，通过破坏异戊烯化过程而使这些GTP结合蛋白的活化过程受到破坏，可以促进肌肉的凋亡[6,9]。

鲨烯合酶抑制剂的一个治疗优势在于，它能防止他汀类药物诱导的蛋白异戊烯化的阻断。因此，如果这些过程的确在他汀类药物不可耐受性中起作用，则鲨烯合酶抑制剂可能会是他汀类药物不能耐受的患者令人满意的治疗替代物。此外，当鲨烯合酶抑制剂与他汀类药物同时应用时，可能会有助于"补充"蛋白的异戊烯化（通过阻断将法尼基-PP转变为鲨烯的酶步骤），这也提供了对大剂量他汀类药物不耐受的患者的另一种治疗应用。换句话说，对大剂量他汀类药物肌痛不耐受的患者可能会在较低、较可以耐受的剂量的他汀类药物中添加SSI药物中获益。这种方法不逊色于应用较大剂量的他汀类药物，来降低低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein，LDL）方面的效果。

然而，尽管抑制鲨烯合酶对治疗有益，其对治疗不利的方面也存在。例如，由鲨烯合酶抑制剂导致的异戊烯产物生成的增加可能并不总是有利的。例如，法尼醇衍生的二元羧酸（Farnesol-derived dicarboxylic acids，FDDCAs）可能会随着SSI而增长。动物研究已显示，一些鲨烯合酶抑制剂会增加FDDCAs在尿液中的水平，可增加有毒性酸中毒的风险[10]，这导致了其他鲨烯合酶抑制剂发展项目遭到放弃[11]。但特别针对拉帕司他的动物研究已表明，FDDCAs在尿液中水平的增长，但这显然不能导致有毒性酸中毒[11]。人类研究数据也不支持拉帕司他导致酸中毒的尿液或血液方面的证据[12]。

最后，鲨烯合酶抑制剂其他方面的疗效尚不确定，例如其对细胞核受体的潜在作用。肝X受体（Liver X receptors，LXRs）可能会受到在HMG-CoA和鲨烯合酶之间的途径中存在的多种适用的代谢产物的正面或负面的影响[13]，而这又可能反过来影响脂质和糖代谢。从临床角度看，肝X受体活化的一个潜在机制是如何以及为什么另一种降低胆固醇的药物类别，即胆汁酸螯合剂，可以降低血糖水平[14]。人类研究不支持任何拉帕司他对血糖水平的影响[12]。

早期的证据支持抑制鲨烯合酶可能会带来与他汀类药物相关的耐受性/安全性上的益处，至少对于肌肉而言。其中，对人类骨骼肌细胞的评估（通过一个人横纹肌肉瘤细胞系）显示：拉帕司他可能会降低他汀类药物所诱导的肌肉毒性[15]。然而，尽管有这些令人满意的研究结果，但相较于他汀类药物而言或者将其加入他汀类药物时，任何潜在的拉帕司他安全性或耐受性方面的优势将取决于临床试验的结果，并将提出挑战。

肌肉相关的不良反应属于他汀类药物不耐受报道中最常见的原因[16]，并且或许是导致患者无法持续用药的最常见的不良反应。不幸的是，他汀类药物临床试验数据没有对他汀类药物不耐受或者肌肉相关不良反应的频率提供准确、客观的评估。这是由于大多数他汀类药物的临床试验的目的不是特别用来评估肌肉相关主诉。此外，他汀类药物临床试验还没有常规地对在这样的试验过程中发生紧急肌痛或肌酶增高的所有情况形成给出一个正式、详尽的诊断评估，也没有形成针对他汀类药物诱导肌肉不良反应的认可的有效规模[16]。这是由于调查和草案常常排除事先对他汀类药物不耐受的患者，而事先对他汀类药物不耐受的患者也常常选择不参与他汀类药物临床试验[17]。事实上，如果临床将试验数据用作评估肌痛的唯一来源，那么公布的数据表明，服用他汀类药物与服用安慰剂相比，肌痛的发生率没有统计学意义上的升高，据报道仅有5%的研究参与者发生非特异性的肌痛、关节痛、与肌酸激酶（creatine kinase，CK）水平升高无关的肌无力[18]，其发生率为0.3%～33%之间[19]。然而，应用他汀类药物治疗的患者所发生的肌痛的确常常与他汀类药物无关，但是他汀类药物诱导的肌痛是临床工作者所面临的事实，即使很多时候甚至是大多时候，肌酶并没有升高。最后，他汀类药物可以导致潜在的神经或风湿性不良反应[16]。因此，有可能许多主诉严重的肌痛或肌无力的患者并没有任何肌肉问题；反之，事实上身体疼痛或肌无力可能与其他机体系统有关。因此，有这样的临床事实支持，他汀类药物诱导的肌痛很少伴随有反应性肌肉损伤（例如肌束或肌肉萎缩）的客观体格检查的阳性发现[16]。

相对于肌痛，他汀类药物诱导的肌酸激酶水平增高是公认的。但是描述这一不良反应（如肌病、横纹肌溶解症）的术语却有不同的定义[16]。这又使得对这些不良反应进行客观的、比较性的评估复杂化。不过，他汀类药物诱导的肌酸激酶水平的显著变化的确存在，然而却极少发生，这使得对单独使用他汀类药物和与其他降脂药物同时使用时进行肌肉安全性的比较更为困难。最后，他汀类药物临床试验中CK水平



显著增高的罕见病例，即使发生横纹肌溶解症的极端增高病例中，病因并不总是很清楚。这是由于，即使是应用他汀类药物治疗的患者，横纹肌溶解症有很多潜在的其他原因（表44-1）。所以，直到鲨烯合酶抑制剂已在一对一的最终临床试验中证明具有优于他汀类药物的耐受性和（或）安全性方面的优势（无论

表44-1	非他汀类药物原因导致的横纹肌溶解症的例子
肌肉活动增加	
急性精神病	
严重肌张力障碍	
偶发的极端体育运动行为（特别发生于未经训练的个体）	
哮喘持续状态	
癫痫持续状态	
肌肉损伤	
钝伤或挤压伤	
烧伤	
触电	
闪电	
近乎溺死	
药物作用造成的长期制动，整形外科损伤/限制，或神经系统疾病，如卒中或Guillain – Barré综合征	
惊吓婴儿综合征	
药物	
3，4-甲基苯乙胺（MDMA，摇头丸）	
氨基己酸	
安非他明	
两性霉素B	
麻醉剂或麻痹性药物（恶性高热综合征）	
抗生素	
抗组胺类药物	
抗精神病药	
巴比妥类	
咖啡因	
可卡因	
皮质激素类	
环孢素	
乙醇	
乙二醇	
贝特类药物/纤维酸衍生物	
迷幻剂	
海洛因	
右旋糖酐铁	
异丙醇	
盐酸氯胺酮	
麦角酸酰二乙胺（LCD）	
甲基苯乙胺	
甲醇	
神经松弛剂（抗神经病药恶性综合征）	
阿片类药物（包括美沙酮）	
苯环己哌啶	
苯乙醇胺	
异丙酚	
奎宁	
水杨酸类	
镇静催眠药	
选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（5-羟色胺综合征）	
茶碱	
三环类抗抑郁药	
缺血	
压迫	
血容量不足或严重缺水	
镰刀型贫血特质	
血管损伤	
毒素	
蜜蜂（大）毒液	
一氧化碳	
乙醇	
乙二醇	
Haff鱼	
大黄蜂毒液	
异丙醇	
氯化汞	
鹌鹑（铁杉香草）	
蛇毒液	
蜘蛛毒液（寡妇蜘蛛）	
葡萄球菌	
破伤风毒素	
甲苯	
炎性肌病	
多发性肌炎	
皮肌炎	
感染	
1. 细菌性	
杆菌	
博氏疏螺旋体	



表44-1	非他汀类药物原因导致的横纹肌溶解症的例子—续
布鲁菌	
梭状芽孢杆菌（气荚膜梭菌和破伤风梭菌）	
大肠埃希菌	
草生-山黧豆欧文菌（Herbicola Iathyri）	
军团杆菌属	
钩端螺旋体病	
李斯特菌属	
支原体	
疟原虫	
立克次体	
沙门菌属	
志贺菌属	
表皮葡萄球菌	
链球菌（B组，肺炎链球菌和化脓链球菌）	
土拉杆菌病（土拉热弗朗西斯菌）	
弧菌	
草绿色链球菌	
2. 病毒性	
腺病毒	
柯萨奇病毒	
巨细胞病毒	
埃可病毒	
EB病毒	
疱疹病毒家族（包括水痘）	
人类免疫缺陷病毒	
流感病毒A和B	
副流感病毒	
3. 寄生虫	
疟疾（疟原虫）	
4. 真菌	
念珠菌	
曲霉菌	
代谢紊乱	
糖尿病高渗性昏迷	
糖尿病酮症酸中毒	
低钾血症	
低钠血症	
低磷血症	
甲状腺功能亢进	
甲状腺功能减退	
遗传性代谢性肌病	
1. 碳水化合物代谢异常	
乳酸脱氢酶缺乏症	
线粒体呼吸链酶缺乏	
肌腺苷酸脱氨酶缺乏症	
肌磷酸化酶缺乏症（麦卡德尔病或V型糖原磷酸化酶缺乏症）	
磷酸果糖激酶缺乏症（Tarui病）	
磷酸甘油激酶缺乏症	
磷酸甘油麦芽糖酶缺乏症	
2. 脂类代谢异常	
肉毒碱缺乏症	
肉毒碱脂酰转移酶缺乏症	
短链和长链脂酰辅酶A脱氢酶缺乏症	
3. 嘌呤代谢异常	
肌腺苷酸脱氨酶缺乏症	
进行性假肥大性肌营养不良	
其他	
抗胆碱能综合征	
高体温	
低体温	
特发性	
血清素综合征	
左旋多巴停药反应	

From Refs. 46-48.

是作为单一疗法还是加入较低剂量的他汀类药物）时，它们才有可能被视为一种新型的降脂药物。因此，对一种SSI的有效性和安全性/耐受性的评判，如拉帕司他，应当基于已知的药代动力学/药效学及其单药治疗和组合治疗的临床试验结果。

当给予健康男性口服拉帕司他药物时，经过快速的胃肠道吸收（T_{max}为3.5h），转化为活性代谢物，主要通过胆汁排泄，也可通过粪便排泄（只有0.2%通过肾排泄）[20]。另外，虽然通过细胞色素P450（the cytochrome P450，CYP）3A4系统进行有效的代谢，但拉帕司他并没有与经过相同酶体系代谢的他汀类药物发生严重的药物反应，如阿托伐他汀[21]。此外，从脂肪的角度看，拉帕司他单一疗法能显著降低LDL胆固醇、载脂蛋白（apolipoprotein，apo B）和甘油三酯（triglyceride，TG）[22]（尽管比一些他汀类药物的起始剂量要小），而将其加入稳定的他汀类药物疗法时，可获得相似的降脂效果[23]（图44-3和44-4）。研究

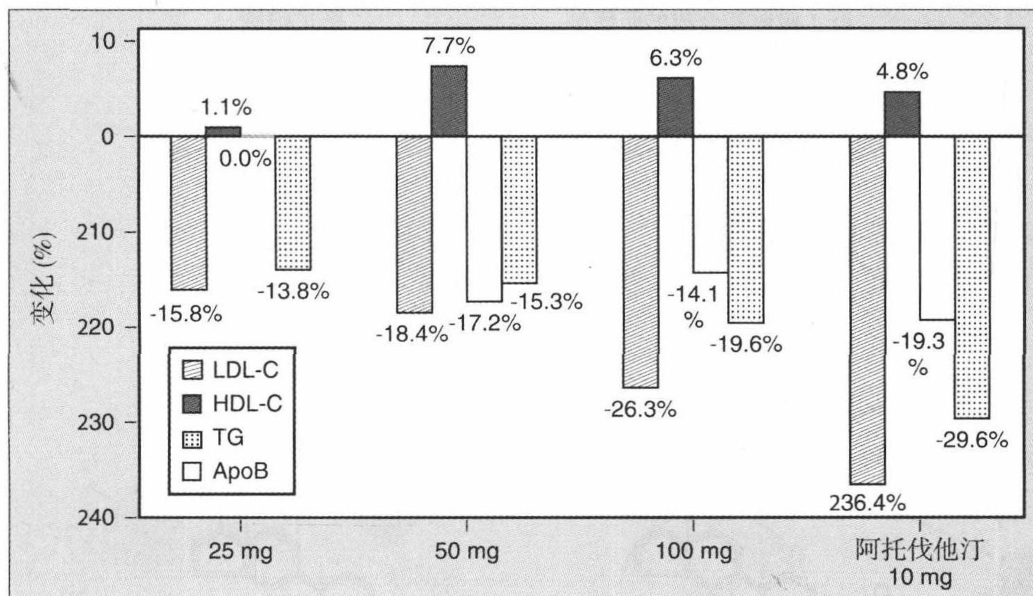


图44-3 拉帕司他25mg，50mg和100mg单一疗法经安慰剂校正后的降脂效应。LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯；Apo，载脂蛋白。(From Ref. 22.)

表明，拉帕司他作为单药治疗或（和）他汀类药物联合治疗时可以降低C反应蛋白[12,24]。在安全性方面，当拉帕司他单药治疗[12]和与他汀类药物联合治疗时，[24]没有显示明显的安全问题，但在多种试验更广泛的分析中，拉帕司他在剂量100mg时导致转氨酶升高的发生率似乎比对照组更高。目前，拉帕司他的开发已经停止，而关于其进一步开发的决定，可能取决于对其疗效和低于100mg/d剂量的安全性的进一步评估[12]（图44-3）。

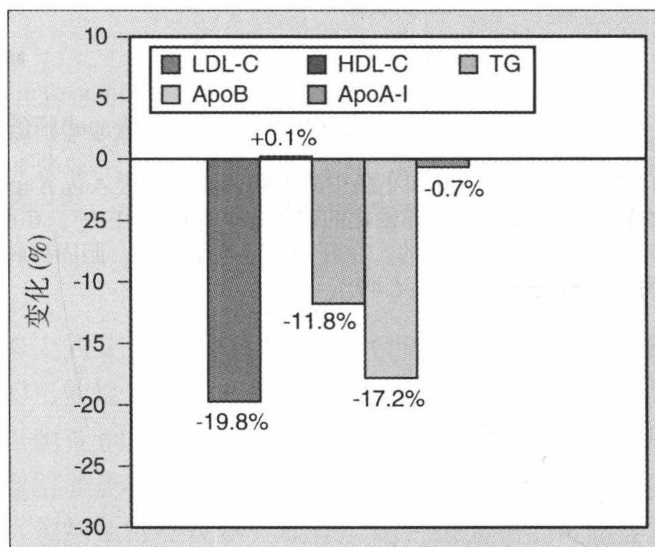


图44-4 阿托伐他汀10mg或20mg基础上加用拉帕司他100mg经安慰剂矫正的降脂效应。LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯；Apo，载脂蛋白。(From Ref. 23.)

微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂

微粒体甘油三酯转运蛋白（microsomal triglyceride transfer protein，MTP）能转运脂类（TGs、胆固醇酯、卵磷脂）到含有apoB的脂蛋白，例如肝来源的极低密度脂蛋白（very-low-density lipoprotein，VLDL）颗粒。MTP也转运脂类到小肠来源的乳糜微粒（图44-5）。乳糜微粒增多会导致餐后高甘油三酯血症（图44-6）。VLDL升高会增加空腹甘油三酯，且可增加其他致动脉粥样硬化脂蛋白，并提高非高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇的水平，这反过来又会增加冠心病（coronary heart disease，CHD）的风险。由于相关的代谢环境往往伴随因正热量平衡而致的过高体重[25-27]，因而高甘油三酯血症往往与CHD危险因子群相关，目前被称为“代谢综合征”，这往往体现了持续存在高甘油三酯血症、低HDL胆固醇水平以及小密度LDL颗粒增加的脂质模式（图44-7）。另外，由于LDL颗粒和LDL颗粒携带的胆固醇是由VLDL衍生来的（图44-8），故通过破坏脂质转运至VLDL颗粒的过程（如通过抑制MTP）就可以降低VLDL的产量，进而降低血浆胆固醇和TG的水平。

无β脂蛋白血症患者几乎没有MTP，这是一种常染色体隐性遗传疾病，其症状和体征在出生后的最初几个月出现，并由缺陷性MTP生成所导致。而且患者的总胆固醇水平（≤40mg/dl）和TG水平（≤10mg/dl）通常非常低，无法将脂溶性维生素转运至外周组织，这就可能需要水溶性维生素E防止神经系统疾病的发生（运动障碍，如共济失调、

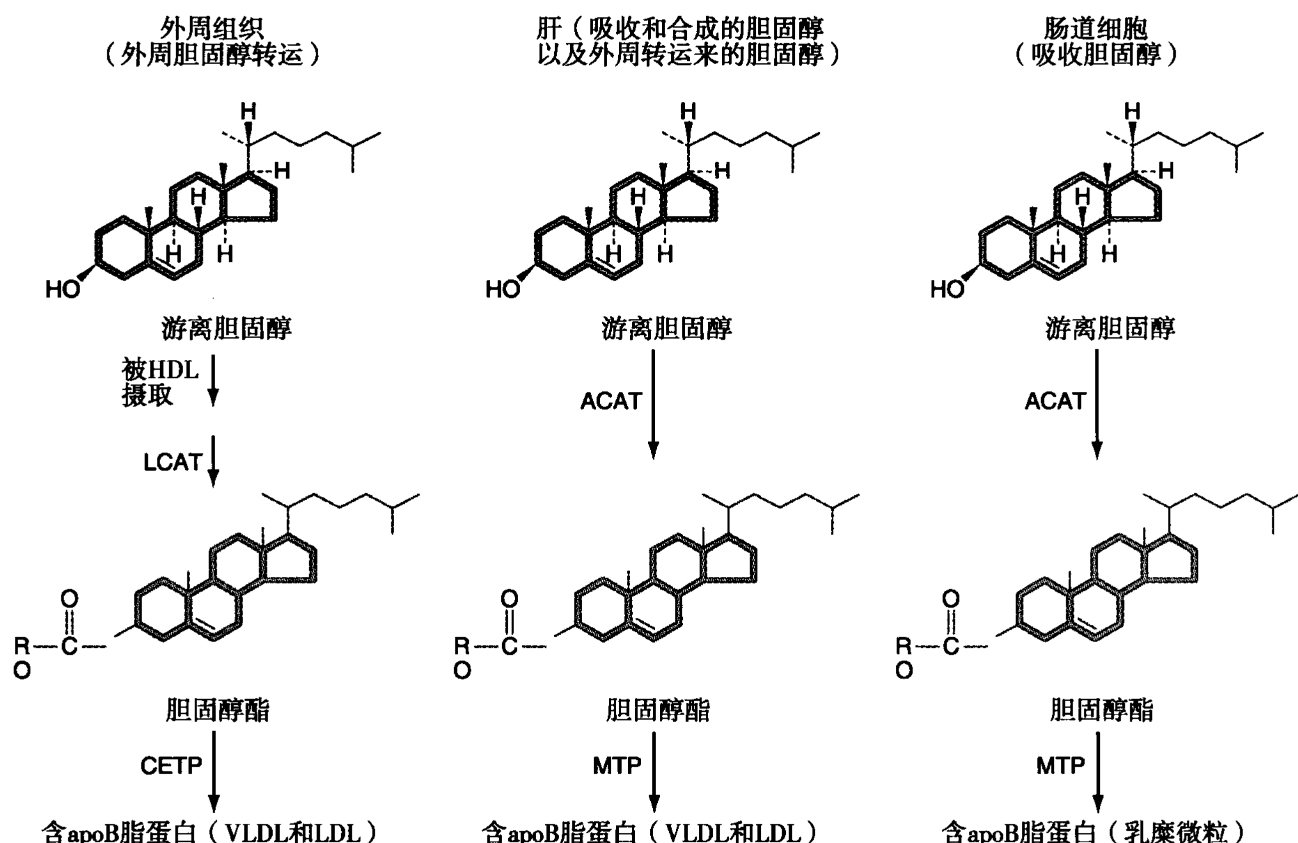


图44-5 外周组织、肝和小肠中游离胆固醇包装进入包含apo-B的脂蛋白中的途径比较。游离的（未酯化的）胆固醇被酯化，而后被包装进入致动脉粥样硬化的包含apo-B的脂蛋白中。在血液循环中，胆固醇从HDLs转运至包含apo-B的脂蛋白是通过胆固醇酯转运蛋白(CETP)完成的。在肝和肠上皮细胞中，胆固醇转运到包含apo-B的脂蛋白则是通过微粒体甘油三酯转运蛋白(MTP)完成的。（Adapted from Ref. 49.）

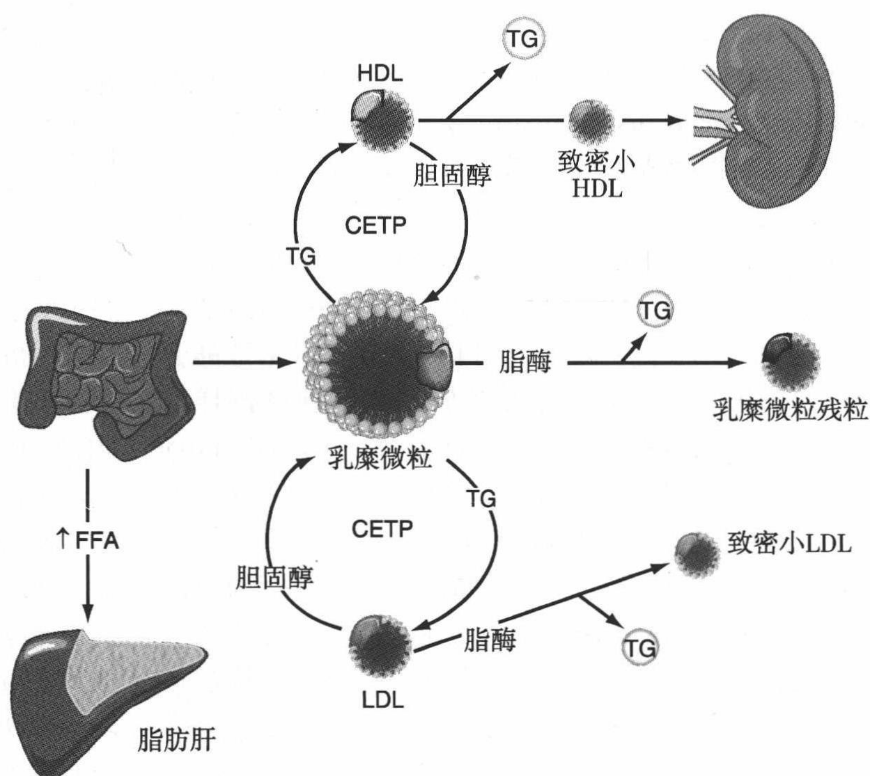


图44-6 餐后高甘油三酯血症和其他血脂异常的产生。肠道脂类由富含甘油三酯、包含apo-B48的乳糜微粒所转运，并在脂肪酶的作用下，形成可能致动脉粥样硬化的乳糜微粒残留物。其他酶交换可能导致常常在“代谢综合征”中见到的脂质模式，如高甘油三酯血症、HDL胆固醇水平降低以及致密小LDL胆固醇水平降低。（Adapted from Ref. 50.）



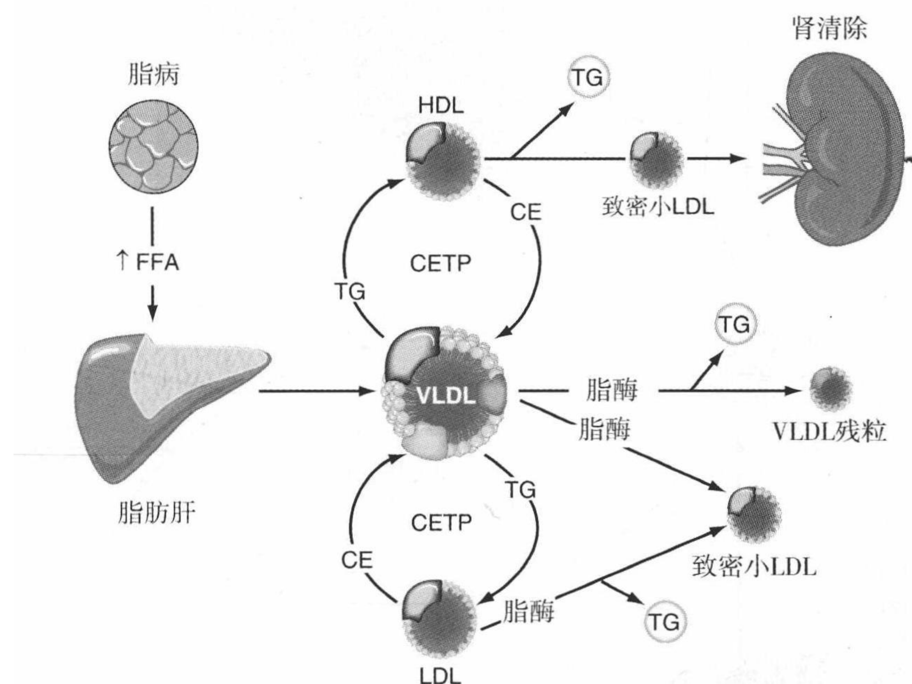


图44-7 空腹高甘油三酯血症和其他血脂异常的产生。肝甘油三酯在脂肪酶的作用下包装进入包含apoB100的VLDL颗粒，形成VLDL残留物。VLDL颗粒及其残留物都是致动脉粥样硬化的。其他酶交换可能导致常常在“代谢综合征”中见到的脂质模式，如高甘油三酯血症，HDL胆固醇水平降低，以及致密小LDL胆固醇水平降低。CE，胆固醇酯；CETP，胆固醇酯转运蛋白；FFA，游离脂肪酸；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；TG，甘油三酯；VLDL，极低密度脂蛋白。(Adapted from Ref. 51.)

震颤变距障碍和构音障碍）[28]。此外，患者也可能有脂肪泻和营养不良（由于肠道脂肪吸收不良）；眼科问题有夜盲症、视力低下、视网膜色素变性，这可能与维生素A缺乏有关，还可出现白内障和眼肌麻痹；肌肉异常可有肌无力和肌肉挛缩导致脊柱后侧突；血液病可有缺铁性贫血和叶酸缺乏性贫血、凝血障碍以及棘红细胞增多症[29]。除此，无β脂蛋白血症也与脂肪肝有关[30]，后者可能导致肝硬化[31]。例如，家族型β脂蛋白缺乏血症（familial hypobetalipoproteinemia，FHBL）患者中存在部分MTP缺陷，这是一种常染色体显性遗传疾病，通常可使总胆固醇达到约90mg/dl，LDL胆固醇约20mg/dl，TG接近35mg/dl的水平[32]。而且餐后血脂（包括含有血乳糜微粒的apoB-48）也有所减少[32]。许多FHBL患者由于存在脂肪肝而有肝酶的轻度升高[33]。

另外，多种MTP抑制剂具有巨大潜力通过减少这种蛋白来降低血脂水平，因而已在临床试验中进行评估。不幸的是，由于MTP抑制剂类药物作用的内在机制是损害自肝和小肠转运TG的过程，可导致无法耐受的脂肪肝，并伴有肝酶增高和肠道脂肪吸收不良（腹泻），因而其发展受到阻碍。这些不良反应基本上否定了将最高剂量的MTP抑制剂在市场上销售的可能性。然而，另一种方法是开发较低而称之为可以耐受剂量的MTP抑制剂，其目的在于将其应用于他汀类药物不耐受的患者，或将其与其他降脂药物（包括他汀类药物）联合应用，因为它们可能会对血脂具有补充性的作用。其中，开发中的MTP抑制剂的例子包括：AEGR-733（BMS-201038）和AEGR-427（英普他派或Bay 13-9952）[34]。

AEGR-733是一种治疗血脂异常的口服的MTP抑制剂，1日1次用药。从药物相互作用的角度来看，早在体外研究时就已经显示出AEGR-733可以适度抑制CYP 3A4。然而，对AEGR-733的研究表明，通过这个酶体系进行降解的降脂类药物（例如阿伐他汀和辛伐他汀）没有显著的增加。此外，AEGR-733似乎并没有与其他降脂药物发生严重的药物反应，如罗苏伐他汀、依折麦布和非诺贝特[34]。另外，从药效的角度来看，早期临床试验中超过7天给予25～100mg/d的剂量，LDL胆固醇显著降低了54%～86%。然而，该剂量也同时伴随引起脂肪肝和胃肠道不良反应的高发生率。同样，有一项AEGR-733的研究中，给予6名纯合子家族性高胆固醇血

图44-8 极低密度脂蛋白（VLDL）颗粒转换为低密度脂蛋白（LDL）颗粒，以及其他酶类介导的脂交换。一旦富含甘油三酯、包含apoB100的VLDL颗粒由肝释放入血液循环，则由多种脂肪酶即会促进中间密度脂蛋白（IDLs）和LDLs的生成。而进一步的脂肪酶活动则促进了小密度LDL颗粒的生成，这会增强其致动脉粥样硬化的性质。其中，具备临床重要性的外周组织之一是脉管系统。由HDL颗粒所携带的胆固醇由肝摄取或者被转运至致动脉粥样硬化脂蛋白。（Adapted from Ref. 51.）

症患者单药治疗，并在研究中将其滴定至最高剂量［1.0mg/（kg·d）］，结果显示LDL胆固醇水平降低了51%、apoB降低了56%、TG降低了65%、非HDL胆固醇降低了60%、HDL胆固醇降低了2%，apoA-Ⅰ降低了6%。这项研究还显示，6名研究对象中有4名出现了肝酶升高，同时也有肝脂肪含量升高（由肝磁共振成像所评估），升高的范围从低于10%到高于40%不等[35]。因此，较高剂量的AEGR-733（超过60～80mg/d）应用于患有严重血脂异常（如纯合子家族性高胆固醇血症）的罕见患者仍待评估，而较低剂量的应用（2.5～10mg/d）已经作为可能疗法应用于患有较轻血脂异常的更广泛的人群，其目的在于寻求一种更可耐受的单药疗法药物（图44-9），并（或）是一种可与其他降脂药物联合应用的药物。

例如，有一个例子是5～10mg的AEGR-733与依折麦布联合应用，这可能被证明为一种对他汀类药物不耐受患者或者未应用他汀类药物患者的有效的治疗选择。有在评估这种联合用药的12周试验中，剂量为5～10mg/d的AEGR-733可以降低LDL胆固醇19%～30%，而剂量为10mg/d的依折麦布降低LDL胆固醇大约20%，而剂量为5～10mg/d的AEGR-733与剂量为10mg/d的依折麦布联合应用时可以降低LDL胆固醇35%～46%[36]（图44-10）。有趣的是，患者应用AEGR-733时可出现体重降低，这对许多超重的且血脂异常的患者而言可能是有益的[37]。

AEGR-733停药的主要原因在于肝酶升高（表44-2）。目前正在进行的研究包括AEGR-733肝成像研究和AEGR-733与阿伐他汀的联合应用研究[34]。



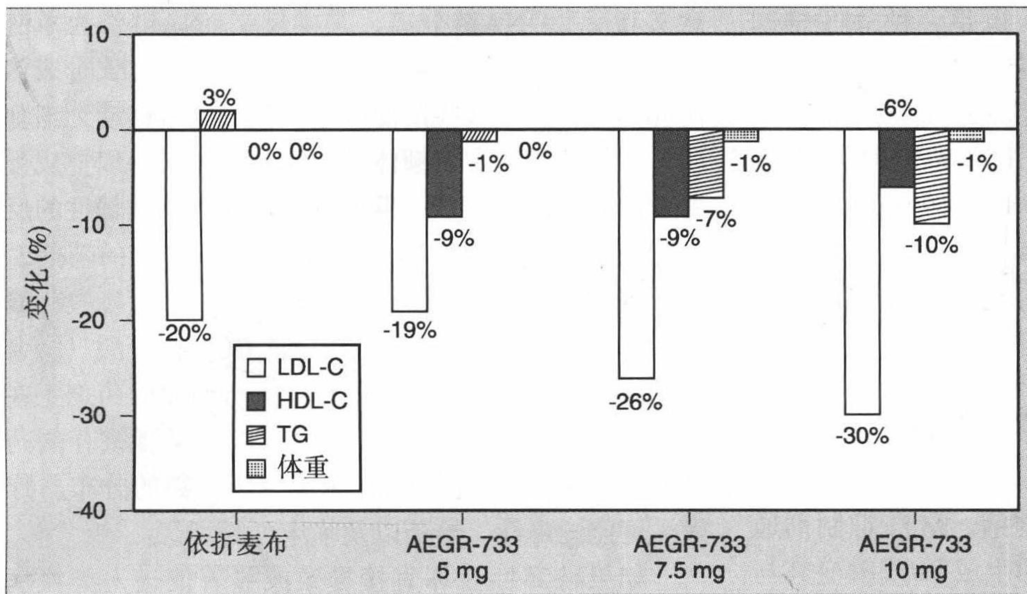


图44-9 与依折麦布相比，微粒体甘油三酯转运蛋白（MTP）抑制剂AEGR - 733单一疗法的降脂疗效。依折麦布对降脂参数的作用是被泛化的，这基于4周、8周、12周多重治疗所得的数据。LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯。（From Ref. 34.）

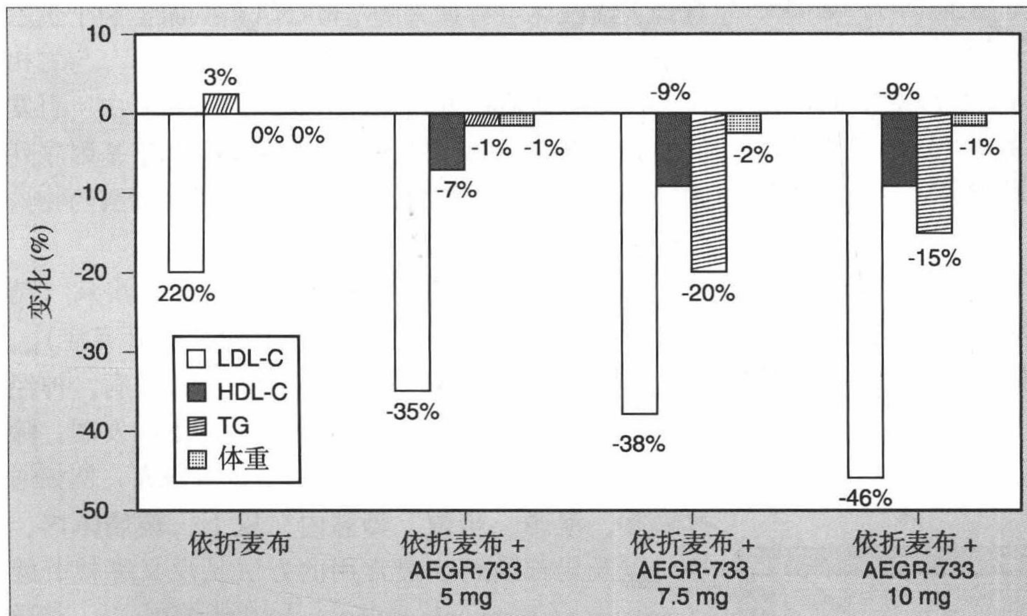


图44-10 MTP抑制剂AEGR–733与依折麦布联合应用的降脂功效。依折麦布对降脂参数的作用是被泛化的，这基于4周、8周、12周多重治疗所得的数据。LDL-C，低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C，高密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯。（From Ref. 34.）

表44-2 AEGR-733/依折麦布临床试验对象停用率

评估药物	停用药物的试验对象总数	不良反应				
		肝	胃肠道	肌肉	神经	血管
依折麦布	4	ø	2	1	1	2
AEGR-733	9	6	2	0	0	1
AEGR-733+依折麦布	4	3	1	1	0	0

注：试验中的一个试验对象发生了严重的不良反应，即发生了致命的心肌梗死。这一事件发生在患者完成临床试验的7天之后，这被调查人员和医疗监测机构视为与药物治疗无关。而另一些试验对象停用药物由于一种以上原因。（From Ref. 34.）

AEGR-427（或英普他派）也是一种MTP抑制剂，其早期临床试验可导致LDL胆固醇水平的显著降低（图44-11）。然而，80mg剂量的英普他派却由于胃肠道不耐受和肝酶升高的不良反应而导致高停药率（14%）。而160mg剂量的英普他派的停药率非常高（42%）。AEGR-733，英普他派的未来发展将关注于较低剂量（30～50mg），以期达到充分的降脂效果并具备可以接受的安全性/耐受性[34]。

针对载脂蛋白B的反义寡核苷酸

他汀类药物、鲨烯合酶抑制剂、MTP抑制剂通过抑制脂酶而达到改变胆固醇的生成和/或改变其与脂蛋白结合的目的。另外一种使升高的胆固醇水平降低的方式是破坏致动脉粥样硬化脂蛋白的载脂蛋白成分的基因表达，从而减少其生成。由细胞核遗传螺旋分子DNA所携带的信息编码建造组成的细胞蓝图（图44-12），这些信息是由基因携带的。基因是DNA核苷酸序列，包含决定蛋白质何时合成以及以何种方式合成的调控区域。DNA核苷酸通常是由一个分子糖（五糖）、磷酸基团以及一个分子含氮杂环碱基（嘌呤或嘧啶）组成，当它们顺次结合在一起时就构成了核酸。

DNA是双链结构，其中一条链代表“有意义的”基因编码序列，而另一条配对链（包括互补的嘌呤/嘧啶碱基）有“反义”基因编码。在转录时，有

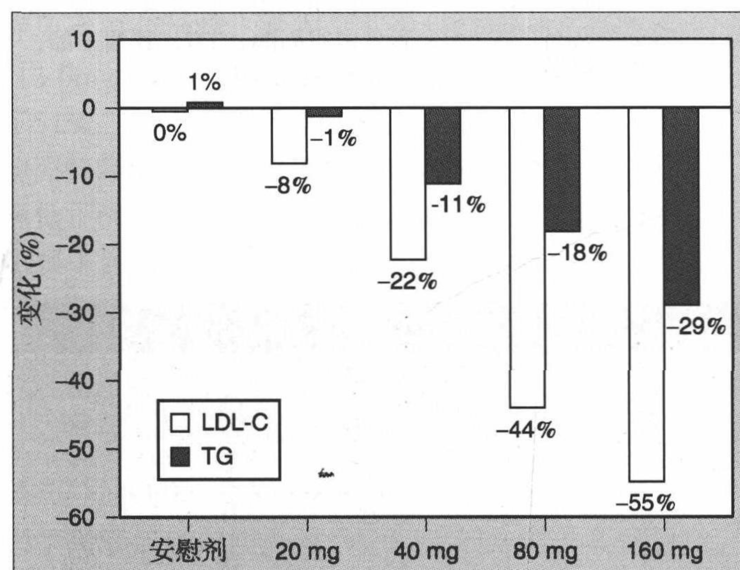


图44-11 应用英普他派4周后低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和甘油三酯（TG）水平降低的百分比[1,34]。

意义和反义DNA链分离，其中反义DNA链作为单链mRNA生成的模板，通过碱基互补配对的方式合成信使mRNA。然后这些信使mRNA从细胞核移动到细胞质，并在细胞质中核糖体“翻译”遗传信息以合成蛋白质。基于这样的蛋白翻译过程，应用酶依赖性的反义寡核苷酸（例如，具有类似RNA酶特性的药剂，可以降解靶mRNA、单链DNA、RNA以及磷酸化修饰的寡核苷酸）或者立体构象的反义寡核苷酸（结合于靶mRNA以破坏其翻译过程）进行治疗的药剂正在投入审查中（图44-13）。不过，展反义寡核苷酸药剂所需要突破的瓶颈包括特异性、药物的分布、疗效、可能的毒性、给药以及临床可行性。

如果特异性破坏直接导致或显著促进人类疾病发生的病态或致病蛋白的反义引药的药剂可以开发出来，那么反义寡核苷酸药剂有可能在其疗效上有高度特异性。从治疗角度讲，这样的特异性可以提高药效，并且降低“附带的”不良副作用。此外，通过在翻译之前破坏“有意义的”mRNA，从而不利于蛋白的形成，在其可能引发疾病之前就可以破坏。与之相比，许多其他治疗方式是针对病态或致病蛋白所引发的临床结果设计的。另外，由于其具有基于基因序列来区分治疗靶点的能力，有可能反义寡核苷酸药物谱要比现存的、传统药物谱大。

反义寡核苷酸药物在向着治疗代谢性疾病（糖尿病和血脂异常）、心血管疾病（包括血管炎症）、哮喘/鼻炎、炎症性肠病、眼病、病毒性疾病、神经变性疾病、肢端肥大症、肿瘤性疾病的方向发展。除此，反义寡核苷酸药物以多种剂型进行研究，例如通过喷雾、灌肠、鞘内、静脉内、皮下、玻璃体内、经口以及局部给药。最常用的方法是反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides， ASOs）的应用，其通常由20个或者更少的碱基所共同组成一条与mRNA互补的单链反义寡核苷酸序列。ASOs破坏通过有意义mRNA翻译途径生成的特异性蛋白质。并且，ASOs最常在器官和组织中累积，如肝、肾、脾、骨髓和脂肪细胞，较少在骨骼肌和心脏中累积，而似乎不在脑中累积；ASOs通常由核酸外切酶或核酸内切酶代谢并从尿中排出，并且快速在组织和血液中达到平衡。

早期临床试验表明，ASOs的毒性最主要的原因在于它们的结构和潜在作用机制，而不是特别的ASO或者靶mRNA序列。临床前和临床不良反应包括注射部位反应（有时很严重）、轻微的血小板减少、

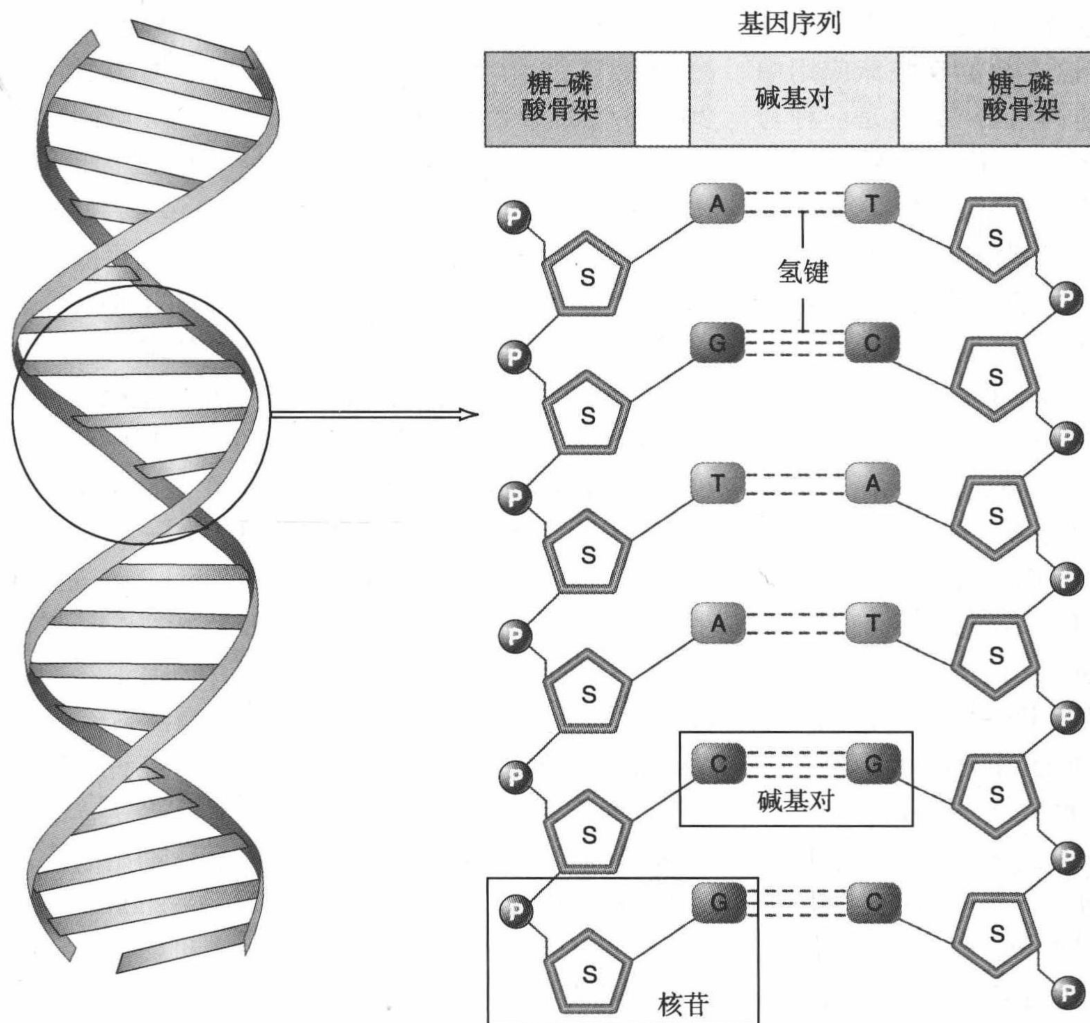


图44-12 构成一个基因的脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）序列测定的简图。DNA是一种细胞核基因螺旋分子，编码建构细胞成分的"蓝图"信息。一个核苷酸由一个分子糖（戊糖）、磷酸骨架、一个分子含氮杂环基（嘌呤或嘧啶）所组成。而构成核酸的核苷酸序列由DNA所阐明。基因是包含编码序列的DNA链，它决定功能蛋白质何时被翻译，从而决定遗传性状何时得到表达。

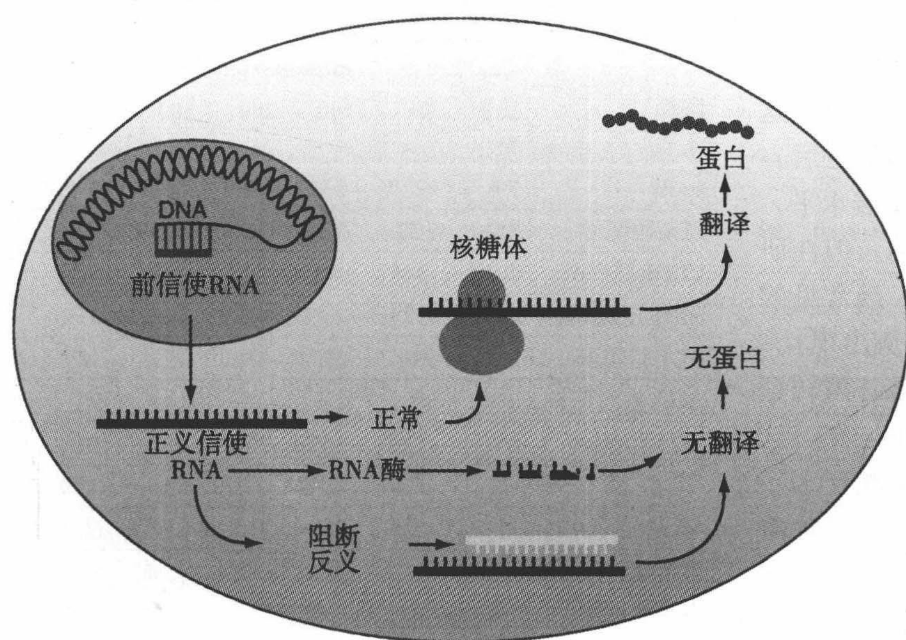


图44-13 反义寡核苷酸破坏蛋白质翻译。双链DNA的其中一条链代表"有意义/正义"基因编码序列，另一条配对链则代表"反义"基因编码。在转录过程中，反义DNA链作为合成单链信使核糖核酸（messenger ribonucleic acids，mRNA）的模板，称为"有意义"链。而正义mRNA由细胞核移动到细胞质中，并在细胞质中核糖体"翻译"遗传信息以合成蛋白质。反义寡核苷酸药物封闭靶正义mRNA，从而破坏与之相关的蛋白质翻译和合成过程。

高血糖、凝血级联反应和成分的破坏、低血压以及剂量依赖性的肝细胞变性[38]。这类药物在临床应用中的例子有福米韦生的玻璃体内给药[39]，这是一种与巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）mRNA互补的21-核苷酸的反义寡核苷酸药物[40]，可对不能耐受、或者未应用其他巨细胞病毒治疗措施的获得性免疫缺陷症患者，针对巨细胞病毒视网膜炎的局部治疗。福米韦生的给药与眼睛和系统的不良反应相联系，尽管许多药物应用于慢性疾病患者或重症患者，但仍不清楚多少不良反应是与药物直接相关的。最常报道的不良反应包括眼炎（虹膜炎和玻璃体炎）。然而，由于福米韦生是玻璃体内给药而非口服、皮下或静脉内注射，因此这可能不是一个以更为系统的方式给药的一个反义寡核苷酸药物所能预期的不良反应的例子。

ISIS 301012 （mipomersen）是另一种能选择性地以apo-B100（一种在致动脉粥样硬化脂蛋白的合成中非常关键的蛋白质如LDL和VLDL）为靶向的ASO。临床前动物研究已报道，mipomersen可使apo-B100减少，同时也能减少循环中的炎性细胞因子和粥样斑块[41]。其中，一种皮下给药剂型发展得最快[42]。尽管当前不在发展，但正常志愿者给予口服剂型mipomersen一个月，其生物利用度平均6%，可使apo-B100降低大约13%。其次，药物间作用的研究表明，其与辛伐他汀或依折麦布间无相互作用[41]。

第一个人体试验中，给予具有轻度血脂异常（治疗组LDL胆固醇水平的中间基线范围为118～136mg/dl）的36名志愿者，短期（4周）皮下注射单药mipomersen 50～400mg，观察到apo-B减少大于50%，LDL胆固醇减少大于35%，而当给予200mg剂量时TG水平可以降低27%，当剂量为400mg时这些脂蛋白减少得更多。有趣的是，在末剂量之后，超过3个月后apo-B和LDL水平仍显著低于基线水平，这至少部分可能与组织药物水平增高有关。但在研究中未报道药物相关的不良反应。其中，最常见的不良反应是注射部位的红斑（29例中有21例出现）。此外，29例治疗对象中有4例（14%）出现谷丙转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）水平增高，这与研究药物有关，没有任何症状，而与胆红素水平增高或凝血酶原时间延长有关。还有1例治疗对象的ALT水平增高在正常上限以上超过3次，而在停用该研究药物两星期后恢复正常。不过，最大ALT值和最大apo-B减少值存在直接的联系，而这都发生在mipomersen的最大剂量时[43]。

在Ⅱ期临床试验中[44]，中度高胆固醇血症（治疗组LDL胆固醇水平的中间基线范围为154～206mg/dl）患者每周给mipomersen 50～400mg，以皮下注射单药的方式给药共13周，可使LDL胆固醇水平降低12%～70%，相同患者的apoB水平太低无法测出（表44-3）。HDL胆固醇水平降低，这可能是试验特异性的结论。除此以外，TG和非HDL胆固醇水平显著降低。当将其加入持续进行的稳定的他汀类药物治疗中时，持续高胆固醇血症（治疗组LDL胆固醇水平的中间基线范围为107～168mg/dl）患者每周给mipomersen 30～400mg，以皮下联合给药的方式给药共5周，可使LDL胆固醇水平降低4%～47%。但HDL胆固醇水平未见显著改变。另外，mipomersen也降低了apoB、非HDL胆固醇和TG水平（表44-4）。不过，这两项Ⅱ期临床试验中（其最终报道数据尚未确定），最常见的不良反应是注射部位反应，在90%的实验参与者中均出现。除此，许多患者出现肝酶增高。但评估这些数据之后可以断定，每周400mg的剂量无法进入到注册研究阶段，初始剂量为每周200～300mg，维持剂量为每周100～200mg[44]。

最后，其他研究也检验了纯合子和杂合子家族性高胆固醇血症患者的相对疗效和安全性。在2006年6月，美国食品和药物管理局许可mipomersen进入用来治疗罕见疾病的药物目录，用于治疗纯合子家族性高胆固醇血症[41]。

表44-3 mipomersen单药疗法和血脂水平中位数百分比相对于基线的变化

脂类	安慰剂	mipomersen（mg/w） 50	100	200	300	400
apoB	7%	-22%	-23%	-47%	-61%	>-70%
LDL胆固醇	2%	12%	-22%	-42%	-62%	-70%
VLDL胆固醇	-17%	-14%	14%	-54%	-52%	-63%
非HDL胆固醇	4%	-17%	-21%	-44%	-54%	-65%
HDL胆固醇	2%	9%	-5%	-1%	-15%	-18%
apoA-I	0%	8%	-2%	-2%	-14%	-9%
总胆固醇	6%	-12%	-34%	-34%	-46%	-56%
甘油三酯	-13%	-7%	-46%	-46%	-43%	-53%
Apo-B:apoA-I	11%	-22%	-46%	-46%	-51%	-69%
总胆固醇：HDL胆固醇	-4%	-14%	-34%	-34%	-35%	-53%

From Ref. 44.

Apo，载脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；VLDL，极低密度脂蛋白。



表44-4	miposersen加入到稳定的他汀类药物治疗中和血脂水平中位数百分比相对于基线的变化					
		mipomersen（mg/w）				
脂类	安慰剂	30	100	200	300	400
ApoB	-1%	0	-20%	-24%	-52%	-51%
LDL胆固醇	-4%	4%	-22%	-30%	-51%	-47%
VLDL胆固醇	7%	8%	10%	-25%	-63%	-69%
非HDL胆固醇	-1%	8%	-20%	-22%	-51%	-49%
HDL胆固醇	9%	1%	-4%	6%	5%	6%
ApoA-Ⅰ	0	0	-6%	1%	2%	-6%
总胆固醇	2%	5%	-15%	-13%	-42%	-34%
甘油三酯	0	4%	4%	-25%	-41%	-35%

From Ref. 44.

Apo，载脂蛋白；HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；VLDL，极低密度脂蛋白。

关于这种药物治疗血脂异常方式的最大挑战在于建立短期和长期可以耐受的安全模式。通过研制一种有效的、安全的口服制剂可能防止急性注射部位反应，来提高其耐受性。但应用mipomersen导致肝酶升高的临床意义尚不清楚。这可能代表实际的肝毒性；人类注射mipomersen后肝活检研究也尚未进行。这也可能代表通过阻断VLDL颗粒的生成从而促进脂肪肝的进展，进而破坏TG从肝进入循环的转运。最后，mipomersen导致的肝酶升高能够代表一种正常的肝脏应对可用的apoB在肝水平降低的反应。这些对短期和长期安全性/耐受性的考虑可能需要在对临床患者广泛应用之前弄清楚。

（驰　骋　译）

参考文献

1. Bays H, Stein EA: Pharmacotherapy for dyslipidaemia—current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1901–1938.
2. Charlton-Menys V, Durrington PN: Squalene synthase inhibitors: clinical pharmacology and cholesterol-lowering potential. *Drugs* 2007;67:11–16.
3. Amano Y, Nishimoto T, Tozawa R, et al: Lipid-lowering effects of Tak-475, a squalene synthase inhibitor, in animal models of familial hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol* 2003;466:155–161.
4. Menys VC, Durrington PN: Squalene synthase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2003;139:881–882.
5. Manoukian AA, Bhagavan NV, Hayashi T, et al: Rhabdomyolysis secondary to lovastatin therapy. *Clin Chem* 1990;36:2145–2147.
6. Wortmann RL: Dose-related statin myopathy: is it an issue? *Cleve Clin J Med* 2005;72:751–3, 756.
7. Nawarskas JJ: HMG-COA reductase inhibitors and coenzyme Q10. *Cardiol Rev* 2005;13:76–79.
8. Caso G, Kelly P, Mcnurlan MA, et al: Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007;99:1409–1412.
9. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH: Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681–1690.
10. Bostedor RG, Karkas JD, Arison BH, et al: Farnesol-derived dicarboxylic acids in the urine of animals treated with zaragozic acid A or with farnesol. *J Biol Chem* 1997;272:9197–9203.
11. Nishimoto T, Amano Y, Tozawa R, et al: Lipid-lowering properties of Tak-475, a squalene synthase inhibitor, *in vivo* and *in vitro*. *Br J Pharmacol* 2003;139:911–918.
12. Bays HE, Weiss RJ, Rhyne JM, Chen Y, Lopez C, Spezzi AH: Lapaquistat acetate monotherapy: effects of a novel squalene synthase inhibitor on LDL cholesterol Levels and other lipid parameters in patients with primary hypercholesterolemia. Presented at American Heart Association conference, Orlando, FL, November 4–7, 2007 (abstract 682).
13. Forman BM, Ruan B, Chen J, et al: The orphan nuclear receptor Lxralpha is positively and negatively regulated by distinct products of mevalonate metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:10588–10593.
14. Bays HE, Goldberg RB. The forgotton Bile Acid Sequestrants: Is Now a Good Time to Remember? American Journal of Therapeutics 2007;14:567–580.
15. Nishimoto T, Tozawa R, Amano Y, et al: Comparing myotoxic effects of squalene synthase inhibitor, T-91485, and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a (HMG-COA) reductase inhibitors in human myocytes. *Biochem Pharmacol* 2003;66:2133–2139.
16. Bays H: Statin safety: an overview and assessment of the data—2005. *Am J Cardiol* 2006;97:6c–26c.
17. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al: Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553–564.
18. Pasternak RC, Smith SC, Jr, Bairey-Merz CN, et al: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024–1028.
19. Daugird AJ, Crowell K, Saseen J: Clinical inquiries. Do statins cause myopathy? *J Fam Pract* 2003;52:973–977.
20. Karim A, Abeyrantne A, Siebert F, Hetman L, Teshima K, Kondo T: Tak-475, a squalene synthase inhibitor: mass balance and excretion study. *Clin Pharmacol Ther* 2007;91(Suppl 1):S114 (abstract).
21. Piper E, Price G, Munsaka M, Karim A: Tak-475, a squalene synthase inhibitor, coadministered with atorvastatin: a pharmacokinetic study. *Clin Pharmacol Ther* 2007;91(Suppl 1):S37 (abstract).
22. Piper E, Price G, Chen Y: Tak-475, a squalene synthase inhibitor improves lipid profle in hyperlipidemic subjects. *Circulation* 2006;114(Suppl 18):II-288 (abstract 1493).
23. Perez A, Kupfer S, Chen Y: Addition of Tak-475 to atorvastatin provides incremental lipid benefits. *Circulation* 2006;114(Suppl 18):II-113 (abstract 675).
24. Davidson MH, Maki KC, Zavoral JH, Yu S, Popovici C, Price GD: Lapaquistat acetate, a novel squalene synthase inhibitor, co-administered with atorvastatin reduces plasma lipids and C-reactive protein levels in subjects with primary hypercholesterolemia. Presented at American Heart Association conference, Orlando, FL, November 4–7, 2007 (abstract 193).
25. Bays H, Ballantyne C: Adiposopathy: why do adiposity and obesity cause metabolic disease? *Future Lipidol* 2006;1:389–420.
26. Bays H, Blonde L, Rosenson R: Adiposopathy: How do diet, exercise, weight loss and drug therapies improve metabolic disease? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:871–895.
27. Bays H, Dujovne CA: Adiposopathy is a more rational treatment target for metabolic disease than obesity alone. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:144–156.
28. Wetterau JR, Gregg RE, Harrity TW, et al: An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits. *Science* 1998;282:751–754.
29. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, et al: The role of the microsomal triglygeride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr* 2000;20:663–697.
30. Avigan MI, Ishak KG, Gregg RE, et al: Morphologic features of the liver in abetalipoproteinemia. *Hepatology* 1984;4:1223–1226.
31. Partin JS, Partin JC, Schubert WK, et al: Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: evolution of micronodular cirrhosis. *Gastroenterology* 1974;67:107–118.
32. Hooper AJ, Robertson K, Barrett PH, et al: Postprandial lipoprotein metabolism in familial hypobetalipoproteinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1474–1478.



33. Sen D, Dagdelen S, Erbas T: Hepatosteatosis with hypobetalipoproteinemia. *J Natl Med Assoc* 2007;99:284–286.
34. Aegerion Pharmaceuticals, Inc. Common stock registration statement. Amendment no. 3 to Form S-1. Washington, DC: U.S. Securities Exchange Commission, 2007.
35. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al: Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:148–156.
36. Samaha FF, Mckenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ: Efficacy and safety of the MTP-inhibitor AEGR-733, as monotherapy and in combination with ezetimibe. Presented at Drugs Affecting Lipid Metabolism Conference, New York, October 4–7, 2007 (abstract 330)
37. Samaha FF, Mckenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ: MTP-inhibitor, AEGR-733, reduces body weight in patients with hypercholesterolemia. Presented at Drugs Affecting Lipid Metabolism Conference, New York, October 4–7, 2007 (abstract 345).
38. Jason TL, Koropatnick J, Berg RW: Toxicology of antisense therapeutics. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;201:66–83.
39. The Vitravene Study Group: Safety Of intravitreous fomivirsen for treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol* 2002;133:484–498.
40. Grillone LR, Lanz R: Fomivirsen. *Drugs Today (Barc)* 2001;37: 245–255.
41. http://www.isispharm.com/product pipeline.html#301012. Isis Pharmaceuticals Product Pipeline. Accessed June 11, 2007.
42. Burnett JR: Drug evaluation: Isis-301012, an antisense oligonucleotide for the treatment of hypercholesterolemia. *Curr Opin Mol Ther* 2006;8:461–467.
43. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, et al: Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 114:1729–1735.
44. Brookes L: Antisense drug Isis 301012 lowers LDL cholesterol alone and in combination with statins. Medscape Cardiology, June 12, 2007.
45. Casey PJ: Biochemistry of protein prenylation. *J Lipid Res* 1992;33:1731–1740.
46. Craig S: Rhabdomyolysis. http://www.emedicine.com/emerg/topic508.htm. Last accessed May 21, 2007.
47. Muscal E. Rhabdomyolysis. http://www. emedicine.com/ped/topic2003.htm. Last accessed May 21, 2007.
48. Sauret JM, Marinides G, Wang GK: Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002;65:907–912.
49. Bays HE. Ezetimibe. Expert Opin Investig Drugs 2002;11:1587–604.
50. Bays H, Ballantyne C. Adiposopathy: why do adiposity and obesity cause metabolic disease? Future Lipidol 2006;1:389–420.
51. Bays H, McKenney J, Davidson M: Torcetrapib/atorvastatin combination therapy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2005;3:789–820.

第 45 章

高密度脂蛋白代谢的治疗靶点

Daniel J. Rader

引言

正如第10章所述，高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇和它的主要蛋白质载脂蛋白（apolipoprotein A-I，apoA-I）的血浆浓度与动脉粥样硬化性心血管疾病的风险性成反比关系[1]。全国胆固醇教育计划成人治疗小组Ⅲ（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ，NCEP ATP Ⅲ）的指南将低HDL胆固醇（<40 mg/dl）作为可能的治疗干预靶点[2-3]。然而，即使强效降低低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）胆固醇水平并达标的患者，冠脉事件发生的比例仍然很高，而低HDL胆固醇仍是一个主要危险因素[4-6]。若治疗性生活方式改变后，HDL胆固醇的血浆浓度会有所提高，这已在第20章和第21章中讨论过，有些药物如烟酸和贝特类有提高HDL的效果，也已在第25章和第26章中讨论过；血浆低浓度HDL胆固醇的患者十分多见，也代表着一个未能达到的医学目标。因此，为进一步降低动脉粥样硬化性心血管疾病的发病率和死亡率，靶向治疗HDL作为潜在的治疗策略也越发为人们所关注。在过去的20年间，对于HDL代谢的生理和病生理（见第4章）以及人类遗传学对HDL水平的影响（见第7章）的认知得到了极大的提高[7,8]。不管还有多少问题等待研究，但基于这些知识提出了将HDL作为新治疗靶点。本章的目的是将HDL新陈代谢和胆固醇逆转运（reverse cholesterol transport，RCT）的新治疗目标的最新进展作一综述。

高密度脂蛋白代谢、胆固醇逆转运和高密度脂蛋白功能相关治疗目标的基本概念

HDL代谢的生理学内容[7,8]已在第4章做了详细介绍，这里仅作简要回顾（图45-1）。新生HDL是在肠和肝中产生的。根据小鼠的研究显示，在乏脂情况下，apoA-I由肠上皮细胞和肝细胞分泌，然后经由同一细胞的三磷腺苷（ATP）结合盒A1（ATP-binding cassette A1，ABCA1）转运蛋白，在细胞外迅速获得游离胆固醇和磷脂。这些新生的HDL微粒从其他组织中获得更多的胆固醇，包括从动脉粥样硬化斑块富含胆固醇的巨噬细胞（泡沫细胞）中。有酶活性的卵磷脂：胆固醇酰基转移酶（cholesterol acyltransferase，LCAT）可把游离的胆固醇转换成HDL上的胆固醇脂（cholesteryl ester，CE），生成成熟的HDL颗粒。HDL胆固醇可以被肝直接摄取，该过程中至少部分涉及清道夫B类Ⅰ型受体（scavenger receptor class B type I，SR-RI）。除此，胆固醇酯转运蛋白（cholesteryl ester transfer protein，CETP）可以把胆固醇酯从HDL中转

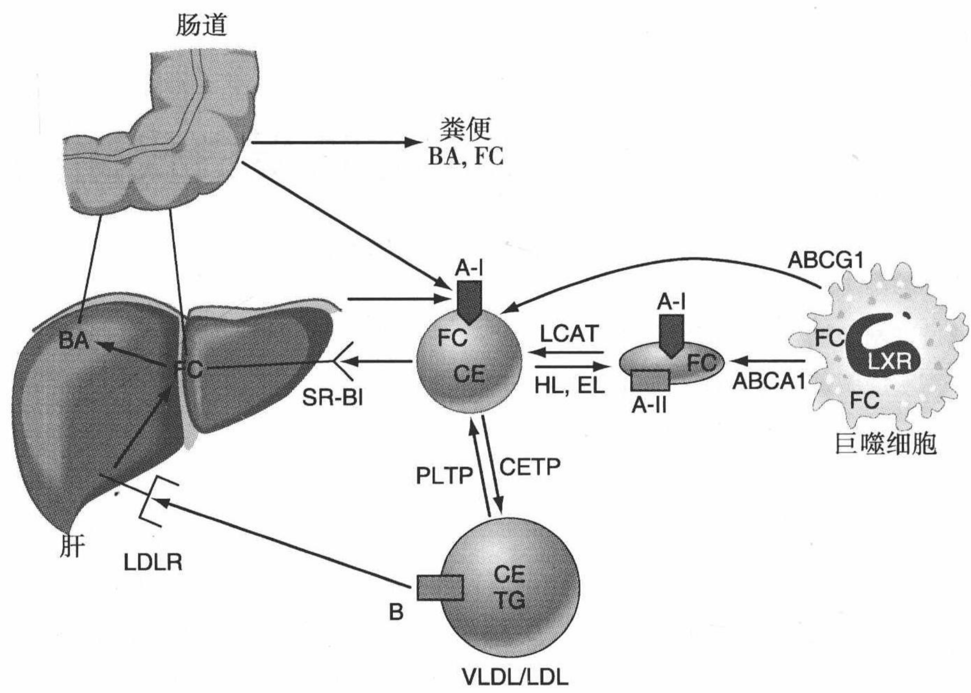


图45-1 HDL代谢和胆固醇逆向转运。

运到aopB。这个过程中脂蛋白交换了甘油三酯，这样就消耗了HDL中的胆固醇，而让甘油三酯富集。甘油三酯的富集使HDL成为肝脂酶（hepatic lipase，HL）的最佳作用底物，因而肝脂酶水解HDL甘油三酯，并形成更小的HDL微粒。另有一种相关酶，即内皮脂肪酶（endothelial lipase，EL），能水解HDL磷脂，加速HDL的分解代谢。此外，apoA-Ⅰ本身又可通过肝和肾共同分解，但该过程尚不完全清楚。

HDL和apoA-Ⅰ能促进胆固醇逆向转运（reverse cholesterol transport，RCT）过程，该逆向转运是外围组织中游离胆固醇的接受体（图45-1）。当外围组织的胆固醇重新回到肝并成为胆汁的分泌物并且最终经粪便排泄时，胆固醇逆向转运途径就完全结束了。当动脉粥样硬化斑块中脂质累积的巨噬细胞能实施胆固醇逆向转运时，则胆固醇逆向转运过程可能有动脉粥样硬化的保护作用。众所周知，脂质累积的巨噬细胞内的胆固醇外流途径就是ABCA1转运蛋白，这个过程能使胆固醇排出至乏脂的apoA-Ⅰ[9]。此外，三磷腺苷结合盒亚家族成员1（ABCG1）是这个基因家族中的另一成员，它能促进巨噬细胞中的胆固醇分泌产生成熟的HDL微粒[10,11]。此外，ABCA1和ABCG1都是很重要的，并且它们在促进体内巨噬细胞的胆固醇逆向转运功能中起互补作用[12]，在小鼠实验中，它们起抗动脉粥样硬化的作用[13]。巨噬细胞中ABCA1转运蛋白和ABCG1的表达能被肝X受体（liver X receptor，LXR）的天然激动剂和合成激动剂所上调[14]。胆固醇从巨噬细胞中排出后的命运是否重要现在还不能确定，但是一些数据已经表明，胆固醇排出后也可以调节胆固醇逆向转运的比率。例如，小鼠肝清道夫B类Ⅰ型受体的表达，对胆固醇逆转运起正性调节的作用[15]。而人类肝的清道夫B类Ⅰ型受体的生理重要性仍然有待研究[16]。HDL的抗动脉粥样硬化的作用，很可能是通过自身成分的性质而不是促进胆固醇逆向转运来实现的。例如，HDL已经被证实有抗氧化作用和抗炎作用[17]，还有促进内皮细胞一氧化氮合成及抗血栓的作用[18]（图45-2）。

通过抑制胆固醇酯转运蛋白来升高高密度脂蛋白胆固醇

胆固醇酯转运蛋白（CETP）从HDL中转运胆固醇脂到载体蛋白B，该过程中脂蛋白交换了甘油三酯，因此消耗了HDL中的胆固醇脂，而富含脂蛋白的apoB富集了胆固醇脂。人类CETP的遗传缺陷可以显著增加血浆中HDL胆固醇水平[19,20]，有一项观察研究显示，CETP就是潜在的治疗目标。有一些CETP抑制剂已经被研制并且投入临床试验。其中，CETP抑制剂JTT-705（目前称为dalcetrapib）是第一个在同行专家审核的文献中报道的药物。对轻型脂质紊乱的患者，JTT-705每天900mg，给药4周，可以使HDL

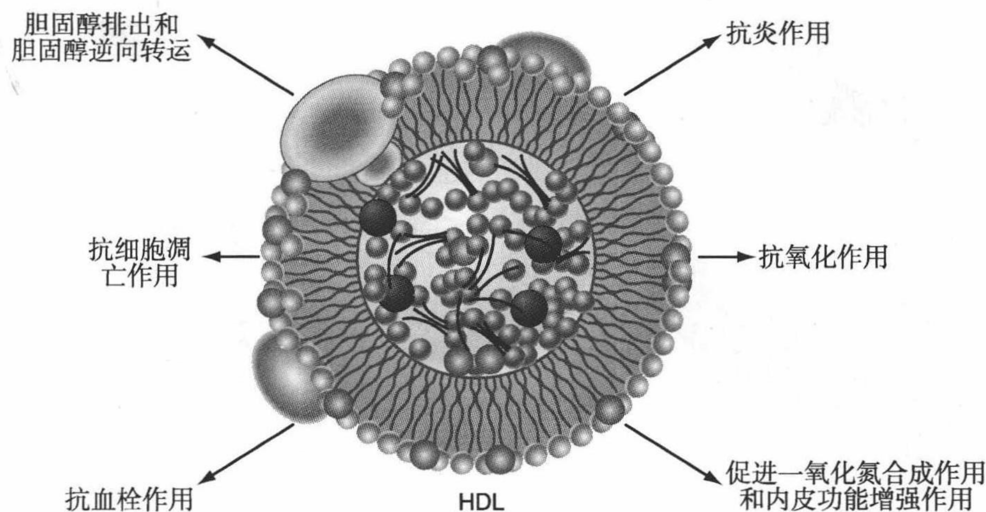


图45-2　HDL抗动脉粥样硬化的可能机制。

胆固醇升高34%[21]。另有一项Ⅱ期临床试验对脂质紊乱的患者进行了研究，结果表明，JTT-705 600mg和普伐他汀40mg合用4周，使HDL胆固醇水平增加了28%[22]。

还有另一个CETP抑制剂，即托彻普（torcetrapib），已被证实会使血脂正常的健康志愿者的HDL胆固醇增加，而且是呈剂量依赖性，当给药剂量240mg时，HDL胆固醇水平增加91%[23]。除此，有一项小规模交叉试验，入选对象为低HDL胆固醇的患者，设计研究目标是CETP抑制剂对HDL代谢的影响，torcetrapib 120mg单独给药时，HDL胆固醇水平升高46%，当torcetrapib和阿托伐他汀共同给药时，HDL胆固醇水平升高61%[24]。其中有一个亚组，torcetrapib 240mg单独给药时，HDL胆固醇水平平均升高了106%。在Ⅱ期临床试验中，对有低HDL胆固醇的患者，单独应用torcetrapib或与阿托伐他汀合用，HDL胆固醇均呈剂量依赖性增加[25,26]。

但是，一项关于60mg torcetrapib联合阿托伐他汀同单独应用阿托伐他汀相比的大型Ⅲ期临床事件终点试验，即研究调控脂质水平从而明确其对动脉粥样硬化事件影响作用（Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events，ILLUMINATE）的试验，在2006年12月提前终止，使得CETP抑制剂作为靶向治疗的方法受到严重冲击[28]。数据安全监督委员会对ILLUMINATE试验结果作了分析后，发现torcetrapib治疗组的死亡率明显增加，所以该项研究被提前终止，而且torcetrapib的研发也被终止。尽管该项试验主要终点的心血管事件在torcetrapib治疗组明显增加，但torcetrapib可以使HDL胆固醇水平增加70%并降低LDL胆固醇25%。随后，Ⅲ期动脉粥样硬化影像试验结果公布出来。其中一项是采用血管内超声对冠状动脉作了评价[29]，而另外二项是采用颈动脉超声评价了颈动脉内膜-中膜厚度[30,31]，这三项试验研究的主要结论是，60mg的torcetrapib不能减缓动脉粥样硬化的进展，尽管它可以使HDL胆固醇水平增加50%以上，并且降低LDL胆固醇水平约20%。但是，torcetrapib可引起某些患者的血压升高[28-31]，这种作用和torcetrapib的分子结构有关，而非由于CETP的抑制机制[32,33]。事实上，ILLUMINATE试验的证据表明，torcetrapib治疗会增加醛固酮水平[28]。此外，另一个强有效的CETP抑制剂anacetrapib能有效降低血脂而不引起血压升高[34]。迄今为止，我们依然不能确定ILLUMINATE试验的不良反应和动脉粥样硬化影像试验中torcetrapib有效性的缺乏，是与CETP抑制剂的作用机制有关还是与torcetrapib的分子结构特异性有关[32,33]。

现在对于CETP抑制剂作为治疗动脉粥样硬化的治疗策略存在一些关注。这些关注大多数都围绕着抑制胆固醇酯转运蛋白的概念上，当它升高HDL胆固醇水平时，可能会使胆固醇逆转运的作用延缓，这样可使HDL胆固醇得以重新回到肝并被排泄（图45-3）。对于胆固醇的流出，一个近期研究提示同对照组HDL相比，来自CETP缺陷患者体内的HDL可以更加有效地通过ABCG1途径促进巨噬细胞胆固醇外流[35]，而接受torcetrapib治疗的患者的HDL可更有效地促进巨噬细胞胆固醇外流[36]。不过，CETP

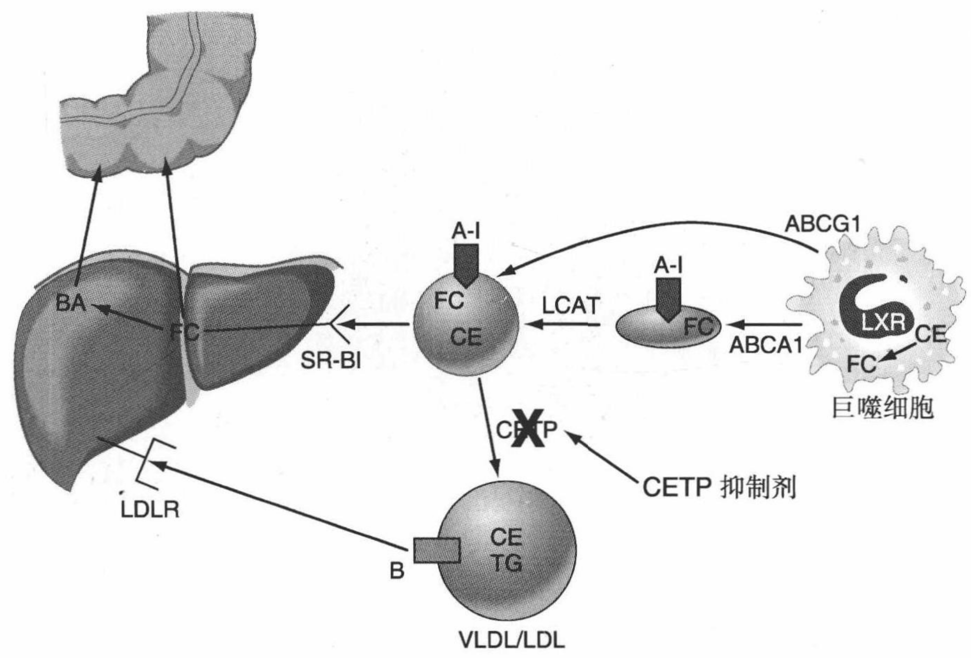


图45-3 CETP抑制剂与巨噬细胞胆固醇排出及RCT的关系。

缺陷患者的apoA-Ⅰ的胆固醇交换率明显减慢[37]，并且当给予torcetrapib治疗时也会减慢apoa-Ⅰ的胆固醇交换率[38]。对于HDL胆固醇低的患者，服用torcetrapib对粪便的中性类固醇的排泄量没有明显影响，尽管患者的血浆HDL胆固醇水平显著升高[38]。除此，Schwartz和他的同事们做了几项研究，结果表明CETP介导HDL胆固醇流入胆汁。在人体中注入标记有胆固醇酯示踪剂的HDL，结果表明，分泌入胆汁有标记的胆固醇绝大多数先转运至含脂蛋白的apoB[16]，提示在胆固醇逆转运中CETP的作用。反之，当小鼠表达CETP基因时（正常情况下缺失该基因），胆固醇逆向转运从巨噬细胞排泄到粪便的量明显增加[39]。然而，在缺失LDL受体的小鼠中，CETP的表达引起巨噬细胞的胆固醇逆向转运减少[39]，提示CETP在胆固醇逆向转运过程中的作用可能部分取决于富含脂蛋白的apoB在肝中的清除率。

最后，最重要的问题是降低CETP的活性对动脉粥样硬化的影响。遗憾的是，问题是纯合子CETP缺失会降低还是升高冠心病（CHD）的风险，现在都还不能确定[40]。而对于杂合子CETP突变的患者，HDL胆固醇只有轻度的增加，对心血管病的风险没有明显影响[41]。但其他几项基于人群的CETP基因多态性的遗传学研究结果[42]和几项大规模的CETP测定的前瞻性观察研究结果[43]相悖。动物实验研究结果也支持CETP抑制剂降低动脉粥样硬化发病率的观点。由于小鼠缺失CETP，而兔有丰富的CETP，所以可以将兔作为抑制CETP对于动脉粥样硬化的作用实验的模型。已经发现，JJT-705（dalcetrapib）可显著降低兔的动脉粥样硬化的形成，而且也能明显减少导致动脉粥样硬化形成的apoB脂蛋白[44]。最新一项torcetrapib研究试图获取致动脉粥样硬化的脂蛋白水平，并发现CETP抑制剂torcetrapib可显著降低动脉粥样硬化的进展[45]。总之，目前抑制CETP是否是治疗靶点目前仍不确定。有可能"干净"的抑制CETP如dalcetrapib或anacetrapib对人具有抗动脉粥样硬化的作用，但由于torcetrapib的临床结果使这一问题变得更加复杂[33]。

通过肝X受体激动剂促进巨噬细胞的胆固醇排出

巨噬细胞胆固醇逆向转运的作用增强被认为是治疗动脉粥样硬化的有效方法的"圣杯"之一[46]。动脉粥样硬化相关的开始步骤的强化治疗十分重要，即胆固醇从巨噬细胞排出。巨噬细胞排出胆固醇的最佳通路是ABCA1转运蛋白。它能够促进胆固醇排出至乏脂性的apoA-Ⅰ[47]。成熟的HDL也具有促进巨噬细胞排出胆固醇的能力，它是通过ABCG1转运蛋白完成的[10,11]。ABCA1和ABCG1基因表达的主要调节者是核受体的肝X受体（LXR-a和LXR-β），且肝X受体与类视黄醇X受体（retinoid X receptor，RXR）形成异二聚体[14]。此外，化学合成的肝X受体激动剂能上

调ABCA1和ABCG1的表达，使胆固醇排出乏脂性的apoA-Ⅰ和成熟的HDL增加。另外，化学合成的肝X受体激动剂能促进体内巨噬细胞排出胆固醇和胆固醇逆向转运，尽管这种激动剂仅能轻度提升血浆HDL胆固醇的水平[48]（图45-4）。此外，化学合成的肝X受体激动剂还能抑制小鼠动脉粥样硬化的进展甚至可逆转动脉粥样硬化，尽管对血浆HDL胆固醇水平影响甚微[49-51]。这些数据均支持化学合成的肝X受体激动剂可作为有效的抗动脉粥样硬化的药物的观点。

但有一些动物实验发现，某些肝X受体激动剂会造成肝脂肪性变性和高甘油三酯血症，有作者认为这是由于它诱导肝脏类固醇调节元件结合蛋白1c（sterol regulatory element–binding protein 1c，SREBP1c）表达的结果，并随后诱导脂肪酸合成基因的表达[52]。并且，在表达CETP的动物实验中，某些肝X受体激动剂能增加LDL胆固醇水平[53]。这些结果的公布，已经减缓了研发肝X受体激动剂的步伐。最理想的是，应该研发对特定组织（如巨噬细胞而非肝）或特定基因（ABCA1/G1而非SREBP1c）有相对选择性的肝X受体调节剂。已经报道一种肝X受体激动剂具有部分选择性且很少引起肝脂肪变性[54]。或者，相对于肝X受体-α（LXR-α），选择性的LXR-β（肝中的该受体数量并不是很多）调节剂可能较少引起肝脂肪变性及血脂异常。依据大量的临床前试验数据提示，在促进巨噬细胞的胆固醇逆向转运和减轻动脉粥样硬化方面，人们仍然对肝X受体激动剂用于治疗动脉硬化具有浓厚的兴趣。我们希望肝X受体激动剂能够早日进入临床阶段，并可成为评价血脂和肝脂的重要指标。

过氧化物酶体增殖激活受体-α激动剂可能促进巨噬细胞胆固醇排出和上调载脂蛋白A-Ⅰ的转录

过氧化物酶体增殖激活受体-α（Peroxisome proliferator–activated receptor-α，PPAR-α）是一种核受体，参与脂代谢的调节。贝特类药物是一种作用较弱的PPAR-α激动剂，目前临床上用于治疗高甘油三酯血症。此外，PPAR-α激动剂对高密度脂蛋白的代谢至少有两种代谢作用，能抗动脉粥样硬化：上调apoA-Ⅰ的转录和促进巨噬细胞胆固醇的排出。有证据表明，PPAR-α激动剂能够上调小鼠和人类体外apoA-Ⅰ基因的转录[55-57]。PPAR-α拮抗剂对人类apoA-Ⅰ产生作用的研究规模较小，但都一致认为可以增加apoA-Ⅰ的产生[58,59]。基于动物模型的基因过表达研究[60-62]，普遍认为上调apoA-Ⅰ转录是靶向治疗HDL代谢的最佳途径之一。因此，PPAR-α激动剂的这些作用可能有望抵抗动脉粥样硬化。另外，在巨噬细胞中表达PPAR-α和在体外用贝特类药物刺激巨噬细胞，都可以上调ABCA1并增加胆固醇外流[63]，这一作用可能是通过上调肝X受体本身的机制。虽然还不能直接证实PPAR-α激动剂能促进体内胆固醇的逆向转运，但服用化学合成的PPAR-α激动剂能够减轻小鼠动脉粥样硬化并抑制泡沫细胞的形成，该作用机制与ABCA1转运蛋白无关，而与肝X受体有关[64]。PPAR-α激动剂可能上调apoA-Ⅰ转录和促进巨噬细

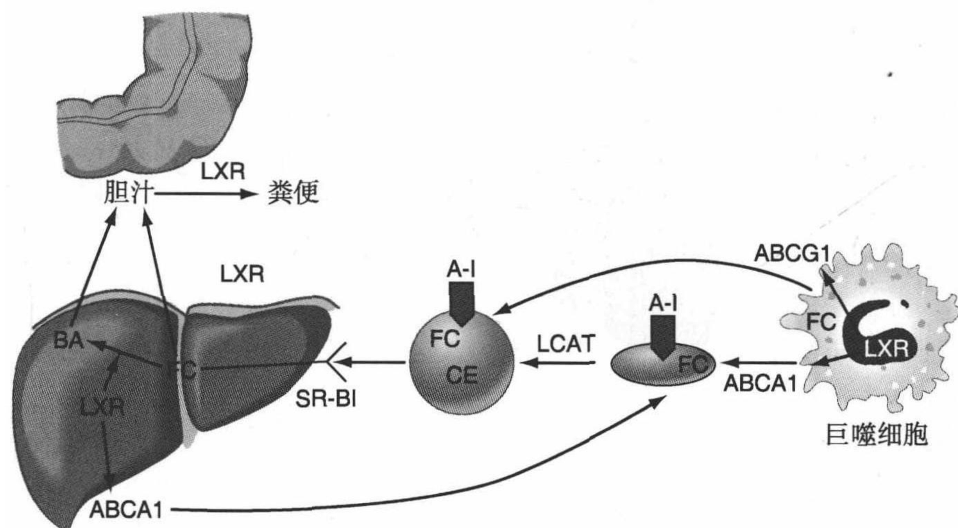


图45-4 肝X受体激动剂在促进巨噬细胞胆固醇逆向转运过程中的作用。

胞胆固醇排出的这一观点提示，PPAR-α激动剂应该是很强的抗动脉粥样硬化的药物。然而，尽管贝特类药物可以降低适宜患者群体的心血管危险性[65]，但它的疗效远不如前面预期的好。不过，贝特类药物是相对作用较弱的PPAR-α激动剂，而新的更有效的PPAR-α激动剂可能在理论上有更好的效果。但据报道，这种新药对血浆HDL胆固醇水平的影响令人失望[66]，不过，这些研究并不能评估HDL转变的药代动力学和胆固醇逆向转运。因而，仍然有必要去探索更多新的作用较强的PPAR-α激动剂以促进胆固醇逆向转运。

过氧化物酶体增殖激活受体-β/δ激动剂可能提高高密度脂蛋白胆固醇的浓度，但机制不明确

过氧化物酶体增殖激活受体-β/δ（PPAR-β/δ）是另外一种核受体，参与调节血脂和能量代谢。已有研究表明，化学合成的PPAR-β/δ激动剂可以提高猕猴代谢综合征动物模型的HDL胆固醇水平[67]。虽然这项研究表明，PPAR-β/δ激动剂可能促进巨噬细胞胆固醇排出[67]，但关于PPAR-β/δ激动剂是否可以促进巨噬细胞胆固醇排出的观点存有争议。动物实验研究显示，给小鼠施用化学合成的PPAR-β/δ激动剂，对巨噬细胞形成泡沫细胞的过程并没有影响[64]。而且，较早的人类研究表明，PPAR-β/δ激动剂对HDL胆固醇水平的影响相对较弱[68]。但PPAR-β/δ激动剂是否能促进胆固醇逆向转运或对血脂调节及能否预防动脉粥样硬化性疾病，还有待进一步研究。

通过抑制内皮脂酶来阻止载脂蛋白A-Ⅰ的分解代谢

ApoA-Ⅰ的分解代谢对于决定血浆apoA-Ⅰ的浓度是非常重要的[7]。动物实验研究中使用了捕获配体（trapped ligands）[69]，发现apoA-Ⅰ约1/3在肾分解代谢，而2/3在肝分解代谢。乏脂的apoA-Ⅰ经肾小球滤过，然后通过肾近曲小管上皮细胞代谢，并被受体糖蛋白cubilin内吞和降解[70,71]。由于只有乏脂的apoA-Ⅰ可经肾小球滤过，那些能够调节乏脂apoA-Ⅰ形成的因素受到关注，其调节途径是通过水解HDL甘油三酯和HDL磷脂而使HDL结构重塑。甘油三酯通过CETP与胆固醇交换后会导致HDL中的甘油三酯增加，而肝脂酶能够水解HDL的甘油三酯[7]。此外，HDL甘油三酯通过肝脂酶水解使乏脂性apoA-Ⅰ从HDL中脱落，从而增加apoA-Ⅰ的滤过和肾的清除，并明显加快代谢[72]。但如果用药物抑制肝脂酶，就可能降低apoA-Ⅰ分解代谢而增加apoA-Ⅰ的水平。另外，肝脂酶也可脂解致动脉粥样硬化的富含apoB残余脂粒。因此，肝脂酶还不能成为药物研发的重点。

肝脂酶的近亲是内皮脂酶（EL），在减慢apoA-Ⅰ的分解代谢和增加HDL胆固醇水平方面，内皮脂酶可能是一个更有潜力的靶向目标（图45-5）。早在1999年首次报道[73,74]，内皮脂酶有着相对较强的磷脂酶活性，甚至比肝脂酶有更强的水解HDL磷脂的活性[75]。动物实验研究表明，小鼠过表达内皮脂酶可降低HDL胆固醇和apoA-Ⅰ水平[73,76]，其机制主要是增加肾的分解代谢[77]。相反，内皮脂酶的抗体抑制[78]和基因缺失[76,79]可增加HDL胆固醇水平及apoA-Ⅰ水平。高HDL胆固醇水平患者的内皮脂酶基因（LIPG）有明显的功能突变[80]，并且人类血浆的内皮脂酶水平与HDL胆固醇水平成明显负相关，而与代谢综合征呈显著正相关，如腰围和胰岛素抵抗[81]，还与炎性介质有关[82]。然而，对内皮脂酶基因敲除小鼠的动脉粥样硬化研究的结果存在矛盾[83,84]，但是人类血浆内皮脂酶水平与冠状动脉粥样硬化明显相关[81]。因此，药物抑制内皮脂酶可能有望减慢apoA-Ⅰ分解代谢和增加apoA-Ⅰ及HDL胆固醇水平，因此，研发小分子抑制剂对增加apoA-Ⅰ及HDL胆固醇可能是很

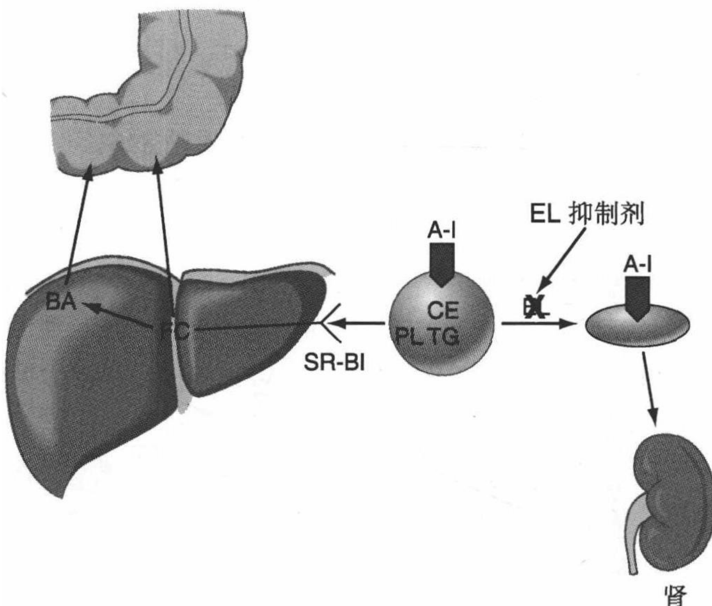


图45-5 内皮脂酶抑制剂对HDL代谢的影响。

好的靶向目标。

肠道外给药的全长载脂蛋白-Ⅰ和载脂蛋白-Ⅰ拟多肽

ApoA-Ⅰ过表达具有强的抗动脉粥样硬化作用，因此理论上，反复肠外输注全长apoA-Ⅰ可能有抗动脉粥样硬化的效果。人体内一次快速推注apoA-Ⅰ只能使HDL胆固醇轻微增加，但是apoA-Ⅰ和磷脂明显增加[85]。对4个杂合子家族性高胆固醇血症的患者群体研究表明，单次大剂量输注前apoA-Ⅰ可使粪便类固醇排泄物增加39%，提示前apoA-Ⅰ能促进胆固醇逆向转运[86]。重组人载脂蛋白apoA-Ⅰ$_{Milano}$是一种极少见的apoA-Ⅰ自然点突变的产物，可使HDL胆固醇水平降低，但不会增加心血管疾病的风险性[87]。动物实验的研究表明，重组人载脂蛋白apoA-Ⅰ$_{Milano}$的表达能减轻动脉粥样硬化病变[87]。另外，有一项小规模临床试验，肠外输注5周重组人载脂蛋白apoA-Ⅰ$_{Milano}$与磷脂的复合物，对HDL胆固醇和apoA-Ⅰ水平没有影响，但明显减少冠状动脉的粥样斑块体积（血管内超声测量）[88]。但这项小规模临床试验还存在一些严重的不足之处，比如说：实验组和安慰剂组之间的数据缺乏明显的差异[89]，但是它却从某种程度上为apoA-Ⅰ的肠外注射疗法提供了证据，这种疗法可在相对较短时间内改善动脉粥样硬化病变。有趣的是，几乎没有证据能表明重组人载脂蛋白apoA-Ⅰ$_{Milano}$在抗动脉粥样硬化方面比野生型apoA-Ⅰ更有效。事实上，当在小鼠动脉粥样硬化模型上对重组人载脂蛋白apoA-Ⅰ$_{Milano}$和野生型apoA-Ⅰ的作用直接比较时，发现两种载脂蛋白的抗动脉粥样硬化的作用相似[90]。野生型apoA-Ⅰ与磷脂的复合物（与重组人载脂蛋白apoA-Ⅰ$_{Milano}$相似）的临床试验中，采用血管内超声评估了冠状动脉粥样斑块。同重组人载脂蛋白apoA-Ⅰ$_{Milano}$研究类似，该研究结果表明与基线相比，apoA-Ⅰ能明显减轻动脉粥样硬化的程度，但与安慰剂组相比无明显差异[91]。综上所述，这两项研究都采用静脉注射apoA-Ⅰ，结论支持通过肠外途径给药的HDL靶向目标的观点。对自体HDL体外选择性去脂化再将这种乏脂的apoA-Ⅰ注入体内是另一个正在研究的途径[92]。

ApoA-Ⅰ拟多肽的研发也是重要的治疗热点之一[93]。Apoa-Ⅰ有10个同时具有亲水和疏水部分的螺旋结构，这种结构可以一方面表现亲脂性，另一方面表现亲水性的性质。小分子同时具有亲水和疏水部分的螺旋结构具有18～22个氨基酸，疏松连接在apoA-Ⅰ的亲水和疏水部分的螺旋结构序列上，其特性同apoA-Ⅰ，包括促进细胞胆固醇排出的作用以及激活胆固醇酰基转移酶（LCAT）的作用。反复注射多肽L-5F可以减缓小鼠动脉粥样硬化的进展[94]。ApoA-Ⅰ拟多肽ETC-642（也称RLT多肽）能促进LCAT的激活，该制剂也正处于临床研究阶段[93]。另外，还有几种apoA-Ⅰ拟多肽已经研发成功，并且正在细胞及动物模型中检验[93]。由此，我们有希望看到，apoA-Ⅰ拟多肽可能在将来成为一种治疗人类急性冠状动脉综合征的有效方法。

有一种口服apoA-Ⅰ的拟多肽正在临床研发中，称为D-4F。它是一种18种氨基酸构成的多肽，与前面提到的L-5F的序列几乎相同，但其中的不同点是，其疏水面缺少一种苯丙胺醇的残基，并且全部由D-氨基酸组成。因此，不同于天然的含有L-氨基酸的蛋白质，D-4F不能被肠道多肽酶所识别，因此不能在肠道降解，口服的生物利用度高。D-4F口服治疗能减轻小鼠的动脉粥样硬化程度，但不升高HDL胆固醇的水平[95]。尽管D-4F的机制目前还不确定，但是一些数据揭示，它的主要作用可能是增加HDL的抗炎功能[96]。此外，D-4F还可促进小鼠体内的巨噬细胞胆固醇逆向转运作用[97]。Ⅰ期临床试验中，对冠心病或冠心病等危症的患者，给予单剂量D-4F的研究结果显示，即使单剂量口服也能增强HDL的抗炎功能[98]。D-4F可能可以检验下面的假说：在增强HDL功能而不影响血浆HDL胆固醇水平的前提下，可以降低动脉粥样硬化或心血管病的风险。

小结

血浆低浓度HDL胆固醇是尚未解决的临床医疗问题，因此人们致力于研发一种新型的HDL靶向治疗方法。但目前几乎还没有确定的HDL靶向治疗药物。CETP抑制剂需要在临床上更进一步的深入研究，但现在的问题是，服用CETP抑制剂torcetrapib能使患者的死亡率增加。另外，对于当前的小分子靶向目标的研究还是很有希望的，比如说，肝X受体激动剂和内皮脂酶抑制剂，但是，关于患者的临床试验数据还需要评价它们潜在的性能。以前未被怀疑，但

涉及HDL代谢的相关基因正在得到基因谱相关研究的确认，其中某些基因有可能成为未来治疗的靶向目标。我们期待在未来的十年能够进行几项新的HDL靶向治疗的临床研究。

（刘元生　译）

参考文献

1. Boden WE: High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High—Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000;86:19L-22L.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110: 227–239.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
6. Ashen MD, Blumenthal RS: Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005;353:1252–1260.
7. Lewis GF, Rader DJ: New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221–1232.
8. Rader DJ: Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest* 2006;116: 3090–3100.
9. Tall AR: Role of ABCA1 in cellular cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:710–711.
10. Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, and Tall AR: ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9774–9779.
11. Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al: ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab* 2005;1:121–131.
12. Wang X, Collins HL, Ranalletta M, et al: Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport *in vivo*. *J Clin Invest* 2007;117:2216–2224.
13. Yvan-Charvet L, Ranalletta M, Wang N, et al: Combined deficiency of ABCA1 and ABCG1 promotes foam cell accumulation and accelerates atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2007;117: 3900–3908.
14. Repa JJ, Mangelsdorf DJ: The liver X receptor gene team: potential new players in atherosclerosis. *Nat Med* 2002;8:1243–1248.
15. Zhang Y, Da Silva JR, Reilly M, Billheimer JT, Rothblat GH, Rader DJ: Hepatic expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI) is a positive regulator of macrophage reverse cholesterol transport *in vivo*. *J Clin Invest* 2005;115:2870–2874.
16. Schwartz CC, VandenBroek JM,Cooper PS: Lipoprotein cholesteryl ester production, transfer, and output *in vivo* in humans. *J Lipid Res* 2004;45:1594–1607.
17. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM: Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764–772.
18. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW: Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006;98:1352–1364.
19. Brown ML, Inazu A, Hesler CB, et al: Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. *Nature* 1989;342:448–451.
20. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, et al: Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 1990;323:1234–1238.
21. de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, et al: Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation* 2002;105:2159–2165.
22. Kuivenhoven JA, de Grooth GJ, Kawamura H, et al: Effectiveness of inhibition of cholesteryl ester transfer protein by JTT-705 in combination with pravastatin in type II dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005;95:1085–1088.
23. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, et al: Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:490–497.
24. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al: Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004;350:1505–1515.
25. Davidson MH, McKenney JM, Shear CL, Revkin JH: Efficacy and safety of torcetrapib, a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below-average high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1774–1781.
26. McKenney JM, Davidson MH, Shear CL, Revkin JH: Efficacy and safety of torcetrapib, a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below-average high-density lipoprotein cholesterol levels on a background of atorvastatin. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1782–1790.
27. Cholesterol: The good, the bad, and the stopped trials. *Lancet* 2006;368:2034 (editorial).
28. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.
29. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, et al: Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304–1316.
30. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al: Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007;356:1620–1630.
31. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, et al: Torcetrapib and carotid intima–media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370: 153–160.
32. Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N: The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:257–260.
33. Rader DJ: Illuminating HDL—is it still a viable therapeutic target? *N Engl J Med* 2007;357:2180–2183.
34. Krishna R, Anderson MS, Bergman AJ, et al: Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. *Lancet* 2007;370: 1907–1914.
35. Matsuura F, Wang N, Chen W, Jiang XC, Tall AR: HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway. *J Clin Invest* 2006;116:1435–1442.
36. Yvan-Charvet L, Matsuura F, Wang N, et al: Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1132–1138.
37. Ikewaki K, Rader DJ, Sakamoto T, et al: Delayed catabolism of high-density lipoprotein apolipoproteins A-I and A-II in human cholesteryl ester transfer protein deficiency. *J Clin Invest* 1993;92:1650–1658.
38. Brousseau ME, Diffenderfer MR, Millar JS, et al: Effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition on high-density lipoprotein subspecies, apolipoprotein A-I metabolism, and fecal sterol excretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1057–1064.
39. Tanigawa H, Billheimer JT, Tohyama J, Zhang Y, Rothblat G, Rader DJ: Expression of cholesteryl ester transfer protein in mice promotes macrophage reverse cholesterol transport. *Circulation* 2007;116:1267–1273.
40. Qasim A, Rader DJ: Human genetics of variation in high-density lipoprotein cholesterol. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:198–205.
41. Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, et al: A prospective study of HDL cholesterol and cholesteryl ester transfer protein gene



mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly. *J Lipid Res* 2004;45:948–953.

42. Boekholdt SM, Thompson JF: Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease. *J Lipid Res* 2003;44:1080–1093.
43. Boekholdt SM, Kuivenhoven JA, Wareham NJ, et al: Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)—Norfolk population study. *Circulation* 2004;110:1418–1423.
44. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H: A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature* 2000;406:203–207.
45. Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa PA, et al: Inhibition of CETP activity by torcetrapib reduces susceptibility to diet-induced atherosclerosis in New Zealand White rabbits. *J Lipid Res* 2007;48:1263–1272.
46. Cuchel M, Rader DJ: Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation* 2006;113: 2548–2555.
47. Wang N, Tall AR: Regulation and mechanisms of ATP-binding cassette transporter A1–mediated cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1178–1184.
48. Naik SU, Wang X, Da Silva JS, et al: Pharmacological activation of liver X receptors promotes reverse cholesterol transport *in vivo*. *Circulation* 2006;113:90–97.
49. Terasaka N, Hiroshima A, Koieyama T, et al: T-0901317, a synthetic liver X receptor ligand, inhibits development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *FEBS Lett* 2003;536: 6–11.
50. Joseph SB, McKilligin E, Pei L, et al: Synthetic LXR ligand inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:7604–7609.
51. Levin N, Bischoff ED, Daige CL, et al: Macrophage liver X receptor is required for antiatherogenic activity of LXR agonists. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:135–142.
52. Li AC, Glass CK: PPAR- and LXR-dependent pathways controlling lipid metabolism and the development of atherosclerosis. *J Lipid Res* 2004;45:2161–2173.
53. Groot PH, Pearce NJ, Yates JW, et al: Synthetic LXR agonists increase LDL in CETP species. *J Lipid Res* 2005;46:2182–2191.
54. Miao B, Zondlo S, Gibbs S, et al: Raising HDL cholesterol without inducing hepatic steatosis and hypertriglyceridemia by a selective LXR modulator. *J Lipid Res* 2004;45:1410–1417.
55. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, et al: Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J.Clin.Invest* 1996;97:2408–2416.
56. Staels B, Auwerx J: Regulation of apo A-I gene expression by fibrates. *Atherosclerosis* 1998;137(Suppl):S19–S23.
57. Vu-Dac N, Chopin-Delannoy S, Gervois P, et al: The nuclear receptors peroxisome proliferator-activated receptor alpha and Rev-erbalpha mediate the species-specific regulation of apolipoprotein A-I expression by fibrates. *J Biol Chem* 1998;273:25713–25720.
58. Watts GF, Barrett PH, Ji J, et al: Differential regulation of lipoprotein kinetics by atorvastatin and fenofibrate in subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2003;52:803–811.
59. Bilz S, Wagner S, Schmitz M, Bedynek A, Keller U, Demant T, et al: Effects of atorvastatin versus fenofibrate on apoB-100 and apoA-I kinetics in mixed hyperlipidemia. *J Lipid Res* 2004;45: 174–185.
60. Rubin E, Krauss R, Spangler E, Verstuyft J, Clift S: Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature* 1991;353:265–267.
61. Plump A, Scott C, Breslow J: Human apolipoprotein A-I gene expression increases high-density lipoprotein and suppresses atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9607–9611.
62. Tangirala RK, Tsukamoto K, Chun SH, Usher D, Pure E, Rader DJ: Regression of atherosclerosis induced by liver-directed gene transfer of apolipoprotein A-I in mice [see comments]. *Circulation* 1999;100:1816–1822.
63. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, et al: PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat.Med* 2001;7:53–58.
64. Li AC, Binder CJ, Gutierrez A, et al: Differential inhibition of macrophage foam-cell formation and atherosclerosis in mice by PPARalpha, beta/delta, and gamma. *J Clin Invest* 2004;114:1564–1576.
65. Despres JP, Lemieux I, Robins SJ: Role of fibric acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease. *Drugs* 2004;64:2177–2198.
66. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al: Effects of a potent and selective PPAR-alpha agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia: Two randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297:1362–1373.
67. Oliver WR, Jr, Shenk JL, Snaith MR, et al: A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98: 5306–5311.
68. Sprecher DL, Massien C, Pearce G, et al: Triglyceride:high-density lipoprotein cholesterol effects in healthy subjects administered a peroxisome proliferator activated receptor delta agonist. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:359–365.
69. Glass C, Pittman RC, Weinstein DB, Steinberg D: Dissociation of tissue uptake of cholesterol ester from that of apoprotein A-I of rat plamsa high-density lipoprotein: selective delivery of cholesterol ester to liver, adrenal, and gonad. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:5435–5439.
70. Hammad SM, Stefansson S, Twal WO: Cubilin, the endocytic receptor for intrinsic factor-vitamin B12 complex, mediates high-density lipoprotein holoparticle endocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:10158–10163.
71. Barth JL, Argraves WS: Cubilin and megalin: partners in lipoprotein and vitamin metabolism. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:26–31.
72. Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A, et al: Triglyceride enrichment of HDL enhances *in vivo* metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. *J Clin Invest* 1999;103:1191–1199.
73. Jaye M, Lynch KJ, Krawiec J, et al: A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism. *Nat Genet* 1999;21: 424–428.
74. Hirata K, Diechek HL, Cioffi JA, et al: Cloning of a unique lipase from endothelial cells extends the lipase gene family. *J Biol Chem* 1999;274:14170–14175.
75. McCoy MG, Sun GS, Marchadier D, Maugeais C, Glick JM, Rader DJ: Characterization of the lipolytic activity of endothelial lipase. *J Lipid Res* 2002;43:921–929.
76. Ishida T, Choi S, Kundu RK, et al: Endothelial lipase is a major determinant of HDL level. *J Clin Invest* 2003;111:347–355.
77. Maugeais C, Tietge UJ, Broedl UC, et al: Dose-dependent acceleration of high-density lipoprotein catabolism by endothelial lipase. *Circulation* 2003;108:2121–2126.
78. Jin W, Millar JS, Broedl U, Glick JM, Rader DJ: Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels *in vivo*. *J Clin Invest* 2003;111:357–362.
79. Ma K, Cilingiroglu M, Otvos JD, Ballantyne CM, Marian AJ, Chan L: Endothelial lipase is a major genetic determinant for high-density lipoprotein concentration, structure, and metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2748–2753.
80. deLemos AS, Wolfe ML, Long CJ, Sivapackianathan R, Rader DJ: Identification of genetic variants in endothelial lipase in persons with elevated high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation* 2002;106:1321–1326.
81. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, Rader DJ: Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis. *PLoS Med* 2006;3:e22.
82. Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, Rader DJ: Endothelial lipase is increased *in vivo* by inflammation in humans. *Circulation* 2008;117:678–685.
83. Ishida T, Choi SY, Kundu RK, et al: Endothelial lipase modulates susceptibility to atherosclerosis in apolipoprotein-E-deficient mice. *J Biol Chem* 2004;279:45085–45092.
84. Ko KW, Paul A, Ma K, Li L, Chan L: Endothelial lipase modulates HDL but has no effect on atherosclerosis development in apoE-/- and LDLR-/- mice. *J Lipid Res* 2005;46:2586–2594.
85. Nanje MN, Crouse JR, King JM, et al: Effects of intravenous infusion of lipid-free apo A-I in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1203–1214.
86. Eriksson M, Carlson LA, Miettinen TA, Angelin B: Stimulation of fecal steroid excretion after infusion of recombinant proapolipoprotein A-I: potential reverse cholesterol transport in humans. *Circulation* 1999;100:594–598.



87. Chiesa G, Sirtori CR: Apolipoprotein A-IMilano: current perspectives. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:159–163.
88. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al: Effect of recombinant ApoA-I_{Milano} on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292–2300.
89. Rader DJ: High-density lipoproteins as an emerging therapeutic target for atherosclerosis. *JAMA* 2003;290:2322–2324.
90. Lebherz C, Sanmiguel J, Wilson JM, Rader DJ: Gene transfer of wild-type ApoA-I and ApoA-I_{Milano} reduce atherosclerosis to a similar extent. *Cardiovasc Diabetol* 2007;6:15.
91. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al: Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1675–1682.
92. Sacks F , Alaupovic P, Kostner G, et al: Selective plasma HDL delipidation and reinfusion: a unique new approach for acute HDL therapy in the treatment of cardiovascular disease. Presented at American Heart Association Scientific Sessions, New Orleans, LA, November 7, 2004.
93. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Fogelman AM: Apolipoprotein A-I mimetic peptides and their role in atherosclerosis prevention. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3: 540–547.
94. Garber DW, Datta G, Chaddha M, et al: A new synthetic class A amphipathic peptide analogue protects mice from diet-induced atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001;42:545–552.
95. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S, et al: Oral administration of an Apo A-I mimetic peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation* 2002;105:290–292.
96. Anantharamaiah GM, Mishra VK, Garber DW, et al: Structural requirements for antioxidative and anti-inflammatory properties of apolipoprotein A-I mimetic peptides. *J Lipid Res* 2007;48:1915–1923.
97. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, et al: Oral D-4F causes formation of pre-beta high-density lipoprotein and improves high-density lipoprotein-mediated cholesterol efflux and reverse cholesterol transport from macrophages in apolipoprotein E-null mice. *Circulation* 2004;109:3215–3220.
98. Bloedon LT, Dunbar R, Duffy D, et al: Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral apoA-I mimetic peptide D-4F in high-risk cardiovascular patients. *J Lipid Res* 2008;49:1344–1352.

第 46 章

血管壁的试验性治疗方法

Robert S. Rosenson

预防动脉粥样硬化性血管疾病并发症的策略强调对危险因素的改善，其中包括使用大量有证据支持的治疗方法——阿司匹林和（或）氯吡咯雷、β受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitors，ACEI）和3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（3-hydroxy-3-methylglutaryl–coenzyme A，HMG-CoA）还原酶抑制剂（他汀类）[1]。对有明确的动脉粥样硬化性血管疾病或有动脉粥样硬化多种危险因素并且已用多种有证据支持的药物治疗的门诊患者中，1年内发生心血管事件的风险如下：有多种危险因素患者为5.31%，有症状的单支血管病变患者为12.58%，两支血管受累患者为21.14%，有症状的三支血管受累患者为26.27%[2]。在急性冠脉综合征患者中，予强化的他汀治疗，第一次事件发生后2～2.5年发生心血管事件的风险为14.7%～22.4%[3,4]。此外，即使在接受有循证医学证据的标准化治疗的患者中，仍然有较高的再发心血管事件的风险，这促使人们探索新的途径来减少血管炎症和改善易损斑块的稳定性，以进一步减少发生心血管事件的风险。图46-1显示了本章讨论的不同径路及其基本原理。

本章将复习关于血管壁的新的试验治疗方法，讨论动脉粥样硬化疾病中特殊的炎症路径，以加深对它们在特异性血管治疗靶点方面的潜在作用的理解。而目前正在使用的治疗方法中针对血管壁的抗栓效果已被广泛讨论[5-8]，本章将不再论述。

氧化应激和动脉粥样硬化的炎症基础

氧化应激代表了活性氧簇（reactive oxygen species，ROS）的产生和降解之间的平衡。ROS活化对氧化还原敏感性核转录因子，后者激活编码化学因子、细胞因子和内皮黏附分子（参与调节炎症和免疫反应的产物）及蛋白水解酶基因的转录，其中蛋白水解酶可破坏进展的、复杂的粥样硬化斑块纤维帽的结构完整性[6]。此外，组织巨噬细胞吞噬胆固醇需要低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）的氧化修饰——这是早期粥样硬化病变组织病理学特征的标志。氧化脂质通过激活磷脂酶A_2（phospholipase A_2，PLA_2）和促进血小板产生血栓素A_2，以增加血小板的聚集，进而促进血栓形成[9]。

动脉粥样硬化病变中的多种酶都能促进LDL中的磷脂氧化修饰[6]。这些酶包括脂肪氧化酶、PLA_2超家族成员、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NADPH）氧化酶、黄嘌呤氧化酶、一氧化氮合酶和髓过氧化物酶。

除了在LDL氧化中的作用，髓过氧化物酶还能使粥样硬化斑块不稳定[10]。例如，在进展期的动脉粥样硬化病变纤维帽破裂区域可见大量表



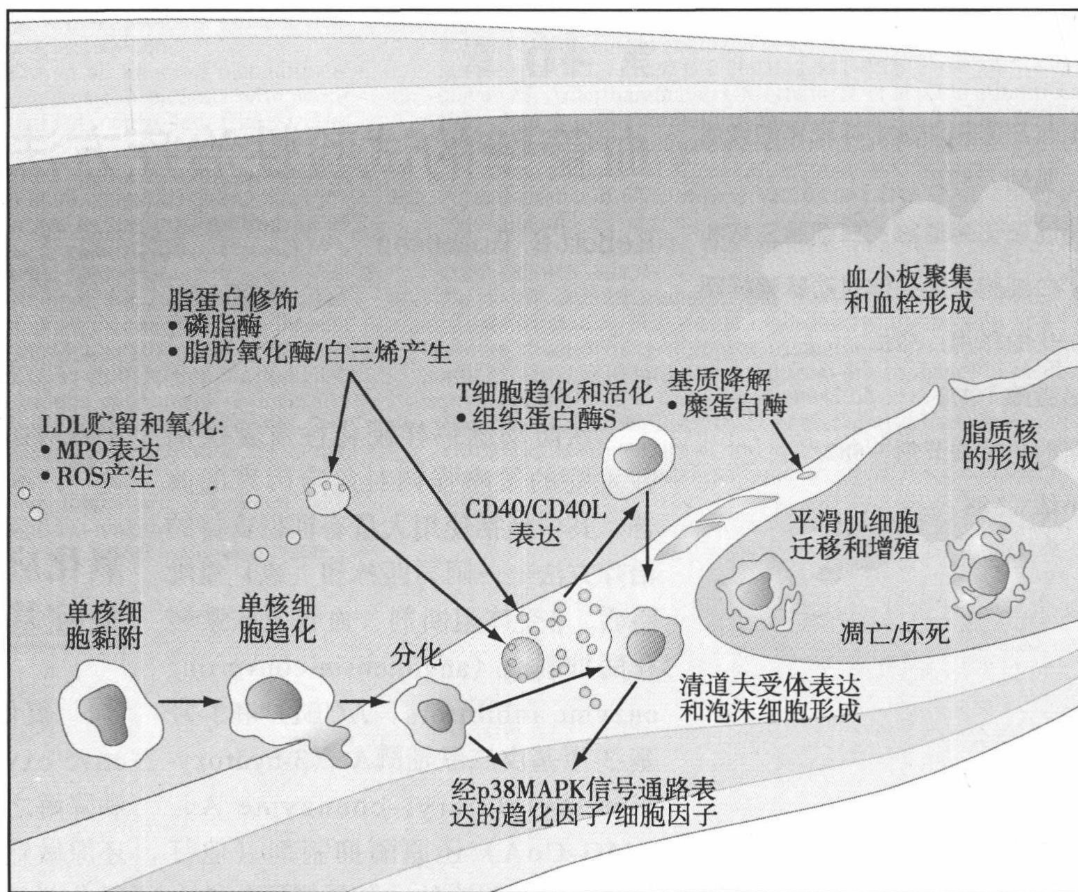


图46-1 动脉粥样硬化发生和进展的关键步骤。突出显示了在本章中讨论的许多实验方法。CD40L，CD40配体；MAPK，丝裂原活化蛋白激酶；MPO，髓过氧化物酶；ROS，活性氧簇。

达髓过氧化物酶的巨噬细胞[11]。髓过氧化物酶催化反应的终产物之一是促氧化剂次氯酸。次氯酸修饰的蛋白质聚集在人冠状动脉粥样硬化病变的斑块侵蚀或破裂处。次氯酸可以活化基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs），并使金属蛋白酶抑制剂（inhibitors of metalloproteinase，TIMPs）失活，因此促进动脉粥样硬化斑块纤维帽的结构破坏。

巨噬细胞通过前列腺素E_2介导的途径产生MMP-2和MMP-9[12]。在人的动脉粥样硬化斑块处，MMP的表达部分受到环氧化酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）/前列腺素E_2合成酶（prostaglandin E_2 synthase，mPGES）通路的调控。COX-2/mPGES是一种诱导酶复合体，可对激活核因子（nuclear factor，NF）κB的几种炎症刺激物产生应答。NFκB是一种对氧化还原敏感的转录因子，可被许多刺激物包括ROS、血管紧张素Ⅱ和高级糖基化终产物的受体（receptor for advanced glycosylation endproducts，RAGE）激活。在肥大细胞，MMP-1和MMP-3的激活受糜蛋白酶的调控[13]。

血管的抗氧化剂

内源性的抗氧化防御机制受谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的调节。人体细胞内主要的抗氧化机制包括谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶[14]。谷胱甘肽过氧化物酶在其活化位点有硒代半胱氨酸。谷胱甘肽过氧化物酶-1是一种重要的细胞内酶，它利用谷胱甘肽将过氧化氢还原为水，而将脂质过氧化物还原为乙醇。这种酶可抑制动脉粥样硬化病变中单核细胞和巨噬细胞内的5-脂肪氧化酶。

维生素C、维生素E和β-胡萝卜素在心血管疾病的一级和二级预防中的作用已得到评价[15]。尽管维生素E的观察性研究结果令人鼓舞，但在一级预防中补充维生素E和β-胡萝卜素（单用或合用）的临床获益并未在随机对照试验中显示出来。而且在二级预防中，除一项研究外几乎所有研究均未看到维生素E的临床获益。这个例外的临床试验包括血液透析的患者[16]。

人工合成的血管抗氧化剂包括普罗布考及其琥珀酸衍生物琥珀酸布考（Atherogenics，Inc.，Alpharetta，GA）。在动物[17,18]和人体内[19-22]，普罗布考和琥珀酸布考均有抗动脉粥样硬化的作用。例如，对球囊损伤后内膜增厚的减少可能是普罗布考促进内皮细胞生长并抑制血管平滑肌细胞增殖的结果，这一过程或许通过诱导血红素加氧酶的活化来调控[23]。这种抗增殖的效果独立于普罗布考降低胆固醇

和抗氧化的效果之外[17,18]。

加拿大抗氧化再狭窄（Canadian Antioxidant Restenosis Trial，CART-1）试验通过血管内超声（intravascular ultrasonography，IVUS）评价了经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary interventions，PCI）的2周前和4周后普罗布考（500mg每日2次）和琥珀酸布考（每日70mg、140mg或280mg）对再狭窄的作用[19]。随访中，PCI干预处的管腔面积在安慰剂组为2.66±1.58mm²，普罗布考组为3.69±2.69mm²，琥珀酸布考70mg组2.75±1.76mm²，琥珀酸布考140mg组为3.17±2.26mm²，琥珀酸布考280mg组为3.36±2.12mm²（普罗布考与安慰剂组比较$P \leqslant 0.05$，琥珀酸布考280mg组与安慰剂组比较$P \leqslant 0.05$）。但各治疗组再狭窄率之间的差异无显著性（安慰剂组37.5%，普罗布考组25.5%，琥珀酸布考组26%）。

普罗布考治疗组随访1个月时高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）胆固醇下降35.1%，安慰剂组下降0.2%，琥珀酸布考组分别下降4.4%、9.0%和18.7%（安慰剂组和普罗布考组比较，$P<0.01$，琥珀酸布考140mg组和280mg组比较，$P<0.01$）。普罗布考治疗的安全性问题包括普罗布考组中有17.4%的患者QTc间期延长值超过60ms，安慰剂组中有4.8%的患者QTc间期延长，琥珀酸布考治疗组QTc延长的发生率为2.5%～4.8%。CART-1试验表明，普罗布考和琥珀酸布考均可以减少再狭窄；但HDL胆固醇的降低和QTc的延长积度在琥珀酸衍生物更轻些。

此外，CART-2试验是一个安慰剂随机对照的临床试验，232例接受PCI的患者中用冠状动脉IVUS评价了琥珀酸布考对冠状动脉粥样斑块的作用[24]。经过12个月的治疗，琥珀酸布考减少了4.0mm³的斑块容积（与基线相比$P=0.001$），而且在安慰剂组，斑块容积有相似的减少，且差异无显著性（$P=0.12$）。然而，琥珀酸布考治疗伴随有LDL胆固醇升高（+4%与安慰剂−9%）和HDL胆固醇下降（−14%与安慰剂−1%）的不利改变。

另外，强化炎症控制减少事件发生（the Aggressive Reduction of Inflammation Stops Events，ARISE）研究是一个双盲安慰剂对照试验，评价了琥珀酸布考（300mg/d）对6100例近期发生急性冠脉综合征患者发生主要心血管事件的效果[25]。经过14天的准备期，采用双盲的方式，患者随机分入琥珀酸布考每日300mg组（饭时服用两片）（n=3078例）或安慰剂组（n=3066例）。试验结束时，研究者发现主要终点无差异，包括心血管死亡、心搏骤停复苏、心肌梗死、卒中、不稳定型心绞痛和再次血运重建。然而，次级复合终点包括心血管死亡、心肌梗死、心脏性猝死和卒中在琥珀酸布考组低于安慰剂组［6.7%vs.8.2%，风险比（HR），0.81；$P=0.028$］。尽管心肌梗死发生率较少，但心力衰竭在琥珀酸布考治疗组（n=107）较安慰剂组（n=83）常见。与其他琥珀酸布考试验一致，LDL胆固醇升高了10mg/ml，HDL胆固醇下降了5mg/dl，C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）没有发生变化。而且，虽然琥珀酸布考对血浆LDL胆固醇和HDL胆固醇有不利影响，但是也不能期望从有效阻断LDL氧化修饰和减少血管细胞黏附分子-1（vascular cell adhesion molecule-1，VCAM-1）表达的药物中得到有利的结果。

尽管多个抗氧化维生素治疗的临床试验没有显示出可以减少心血管事件[26]，但针对强有力的抗氧化剂琥珀酸布考的ARISE试验的结果明显令人失望，因为琥珀酸布考治疗减少了主要心血管事件。这一试验强调试验设计和选择恰当的主要终点的重要性。

在下一部分，将要讨论抑制或阻断氧化应激下游效应器的机制。本部分将回顾白细胞三烯拮抗剂和磷脂酶抑制剂。

脂肪氧化酶通路：白细胞三烯和白细胞三烯受体对动脉粥样硬化的作用

脂肪氧化酶是促进LDL氧化修饰的活性氧簇的重要来源。5-脂肪氧化酶（5-lipoxygenase，5-LO）和5-LO-活化蛋白（5-LO-activating protein，FLAP）导致不稳定的前体白细胞三烯A_4（leukotriene A_4，LTA_4）的产生，随后水解为LTB_4或与谷胱甘肽结合形成半胱氨酰白三烯类，包括LTC_4、LTD_4和LTE_4（图46-2）。

FLAP[27-30]和LTA_4水解酶基因[31]的变异曾在以前报道与心梗和卒中的危险增高有关。例如，在洛杉矶动脉粥样硬化试验中，一种5-脂肪氧化酶基因型（5-lipoxygenase genotype，ALOX5）的变异前体在470名健康中年男性和女性中的检出率为6.0%[29]。并在多变量分析中，颈动脉内中膜厚度在两个变异等位基因携带者大于普通等位基因携带者［OR，4.1；95%可信区间（CI），2.1～8.2；$P<0.001$］。此



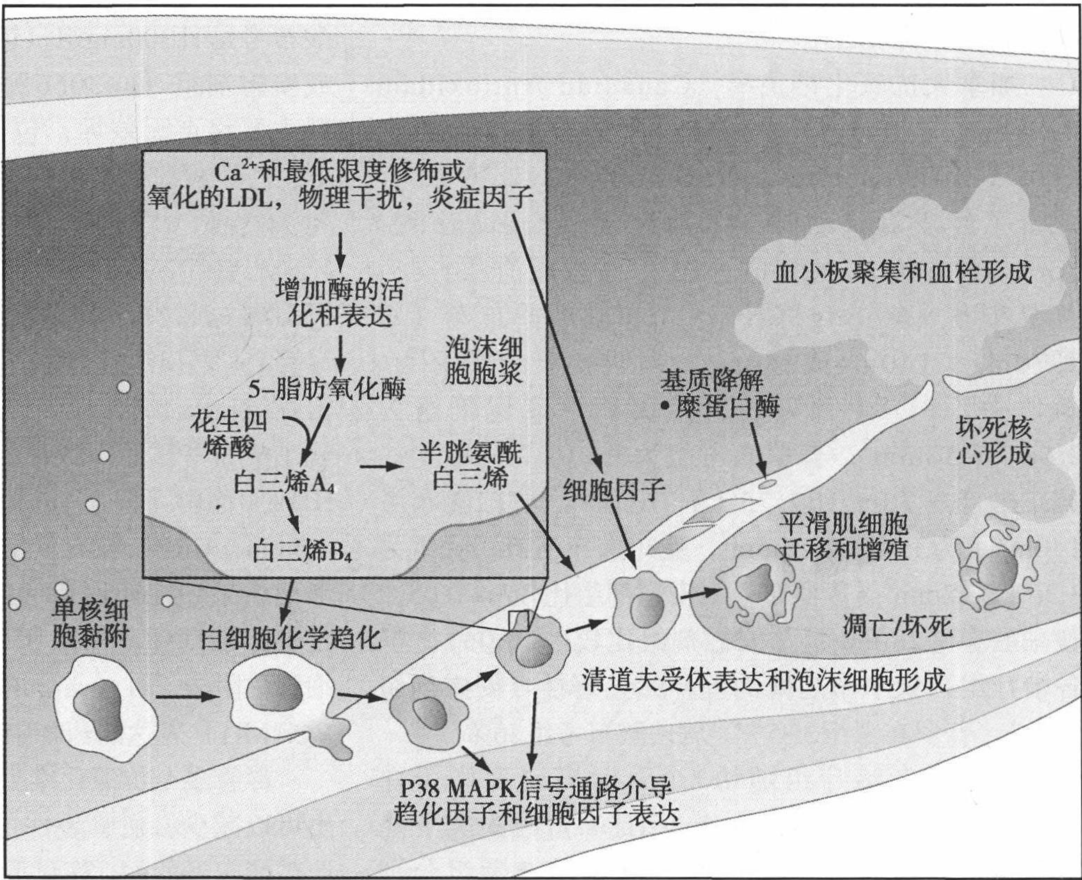


图46-2 5-脂肪氧化酶活性通过低密度脂蛋白（LDL）的氧化和白三烯的产生促进动脉粥样硬化。MAPK，丝裂原活化的蛋白激酶。

外，在两个人群的基因谱扫描中发现，编码FLAP的ALOX5AP基因位点存在有4个标记物的单核苷酸多态性单倍体与心肌梗死和卒中的风险增高有关[29]。其中，对713名患心肌梗死的冰岛人的研究发现，单倍体A的检出率为15.8%，而在837名对照组中检出率为9.5%。单倍体A使心肌梗死和卒中的风险增加了1.8倍（人群归因危险度，0.135）。人群归因危险度与单倍体A的相关性为3.5%。而在另一项包括753例心肌梗死患者和730例对照组个体的英国研究中，心肌梗死幸存者单倍体A的检出率无显著差异。相反，单倍体B是一种特异的相互排斥的单倍体，在心肌梗死个体中的检出率为7.5%，对照组中检出率为4.0%（相对风险，1.95；人群归因危险度，0.072）。

其次，对于美国高加索人，校正传统的危险因素包括LDL胆固醇、高血压和糖尿病后，LTA_4水解酶（LTA_4 hydrolase，LTA4H）单倍体通路的人群心肌梗死的相对风险增加了1.2倍，而心肌梗死合并卒中的相对风险增加了1.4倍[30]。另外，美国黑人中LTAH4单倍体发生心肌梗死的相对风险更高达3.5倍（P=0.001）。

白三烯

白三烯通过与包含7个跨膜区的G-蛋白偶联细胞表面受体相互作用能在血管壁内发挥促炎作用[31]。其中，受体的4个亚型包括BLT_1和BLT_2，分别为LTB_4的高亲和受体、低亲和受体以及$CysLT_1$和$CysLT_2$（半胱氨酰-白三烯受体）。

在动脉粥样硬化病变易于破裂的区域发现有大量表达5-LO的细胞[32]。人动脉粥样硬化病变处的5-LO由CD68阳性的巨噬细胞亚群表达[33]。在有5-LO表达的巨噬细胞的病变处，LTB_4促进BLT_1受体的表达并且介导人类的效应器T细胞的募集[34]。但出乎意料的是，干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）能下调单核细胞BLT_1的表达[35]。

LTB_4促进单核细胞的趋化和黏附。它是单核细胞强有力的趋化剂，通过诱导单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）和CD36的表达而发挥作用[36,37]，并且它还通过增加$β_2$整合素CD11b的表达介导单核细胞的黏附[38]。

另外，复杂的易损斑块含有丰富的活化中性粒细胞，可以产生LTB_4，诱导髓过氧化物酶的表达和活化。髓过氧化物酶产生次氯酸进一步促进LDL的氧化修饰[39]，使MMPs抑制剂失活，因此使斑块易于破裂[40]。

白三烯受体

白三烯通过结合高亲和力的白三烯受体发挥对血管的作用。LTB_4受体表达于巨噬细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞。动脉粥样硬化的早期阶段包括单核细胞通过BLT_1受体诱导的MCP-1产生和整合素介导的黏附作用而募集到动脉粥样硬化处。而在动脉粥样硬化的进展期，与BLT_1的表达相比，巨噬细胞含量丰富的区域BLT_2受体mRNA的表达增加[41]。此外，T细胞LTB_4与BLT_1受体的相互作用促进T细胞分泌MMP-2、MMP-3和MMP-9[42]。这一通路将自然免疫与斑块的不稳定联系起来。

除了白细胞外，血管细胞也表达BLT受体。例如，内皮细胞LTB_4触发的BLT_1活化促进血管收缩和血管平滑肌细胞的迁移与增殖[43]，这是内膜增生中的重要过程。此外，在血管平滑肌细胞，活化的BLT_1受体参与NF-κB介导的通路[44]。

$CysLT_s$激活$CysLT_1$和$CysLT_2$受体在人单核细胞、巨噬细胞和肥大细胞的表达[45]。在人血液中的单核细胞和单核细胞来源的巨噬细胞，白细胞介素-4（interleukin-4，IL-4）或IL-13可以促进$CysLT_1$受体的表达[46]。另外，由炎症因子刺激的$CysLT_4$的大量表达增加了LTD_4介导的单核细胞迁移。除此，内皮细胞中的$CysLT_2$受体信号增加了趋化因子巨噬细胞炎症蛋白-2（macrophage inflammatory protein-2，MIP-2）的表达，而MIP-2可能会促进白细胞的募集[47]。

白三烯抑制剂

268例白三烯通路有遗传变异的个体进行了短期的安慰剂随机对照的交叉临床试验，评价了FLAP抑制剂（DG-031、deCode genetics、Reykjavik、celand）对炎症生物标志物的作用[48]。其研究人群包括191例FLAP基因携带者和77例LTA_4水解酶基因携带者，其中85%服用他汀治疗。本试验的入选对象随机分入DG-031 250mg、DG-031 500mg、DG-031 750mg或安慰剂组。2周后，DG-031 750mg治疗组减少了26%的伊诺霉素激活的中性粒细胞LTB_4的产生（95% CI，10%～39%，P=0.003），并减少了12%的中性粒细胞释放的髓过氧化物酶（95% CI，2%～21%；P=0.02）。而2周时，CRP水平无显著下降（16%；95% CI，–2%～31%；P=0.07），不过到4周时出现明显的效果［25%（95% CI，5%～40%）；P=0.02］。这些数据表明，抑制FLAP减少了几种生物标志物，这些标志物在脂肪氧化酶通路有特定遗传变异的个体可以提示心血管事件的风险增加。

LTCAD研究是在3450名有LTA4H HapK遗传变异并且有明确冠心病的美国黑人中评价了LTA_4水解酶抑制剂维夫拉朋（veliflapon，DG-051）对心血管事件的效果[48]。正如前面提到的，LTA4H单倍体在美国黑人与高加索人相比，前者与心肌梗死的关系更密切。符合入选条件的患者在急性冠脉综合征发生后5～30天随机分入维夫拉朋治疗组和安慰剂组。其中，主要评价指标为第一次发生复合终点的时间，包括因不稳定型心绞痛住院或紧急血运重建、致命或非致命性心肌梗死、致命或非致命性卒中或心血管相关的死亡。本研究因药物的成分问题在入选6个月内提前终止。

此外，LTB_4合成抑制剂中2，4，6-三碘苯酚（AM-24，Industrial Farmaceutica Catabria，SA，Spain）部分通过抑制5-LO发挥作用[49]，并已在健康志愿者中观察看到抑制LTB_4合成的剂量依赖性，口服抑制剂3天后75%的LTB_4合成受到抑制，治疗3周后90%的最大LTB_4合成受到抑制。

实验研究也表明，LTB_4参与动脉粥样硬化的早期阶段，包括单核细胞趋化性、平滑肌细胞的迁移与增殖以及通过刺激髓过氧化物酶和使MMPs抑制剂失活参与动脉粥样硬化的进展期。不过，以后评价白三烯抑制剂效果的试验应该包括动脉粥样硬化早期阶段的受试者。

白细胞三烯受体拮抗剂

有研究评价了LTB_4受体拮抗剂CP-105 696在小鼠动脉粥样硬化模型中对病变进展的作用[50]。例如，在载脂蛋白（apolipoprotien，apo）E-/-和高脂饲养LDL受体（LDL receptor，LDLR）-/-的小鼠中，用LTB_4受体拮抗剂治疗能减少脂质聚集、β_2整合素CD11b的表面表达和病变处巨噬细胞的浸润。

$CysLT_1$受体拮抗剂已在临床中用来治疗哮喘。这些化合物包括扎鲁司特、孟鲁司特和普仑司特。其中，巨噬细胞内由LTD_4诱导的钙信号可被孟鲁司特抑制[51]。例如，有一项心血管生物标志物试验研究了孟鲁司特，将冠心病高危患者采用交叉设计，随机分入孟鲁司特治疗组或安慰剂组[52]。对白三烯受体拮抗剂的主要观察终点为不同的心血管生物标志物相较基线水平的变化，包括CRP、LTB_4、LTD_4、LTE_4和血脂水平。次级观察终点包括其他炎症介质，如细胞因



子、趋化因子、黏附分子和髓过氧化物酶。

磷脂酶

PLA_2酶类水解糖磷脂sn-2位的脂肪酸产生溶血磷脂和非酯化脂肪酸[53]。这些产物可以在细胞内发挥作用，或者可以进一步代谢为促炎介质。溶血磷脂胆碱可触发细胞的促炎症反应（表46-1）。花生四烯酸是一种细胞内和细胞间PLA_2作用后常见的脂肪酸产物，导致氧化产物的产生，包括前列腺素、血栓素和白细胞三烯[54]（图46-3）。

PLA_2超家族包括钙依赖的酶和代表非钙离子依赖的脂蛋白相关PLA_2（lipoprotein-associated PLA_2，Lp-PLA_2）[55]。这种特殊的酶不同于其他磷脂酶，如分泌型PLA_2（secretory PLA_2，sPLA_2），因为它是丝氨酸蛋白酶。丝氨酸蛋白酶的特点是活性位点丝氨酸残基与组氨酸残基和天冬氨酸残基形成催化三联体[56]。

分泌型磷脂酶A_2

分泌型磷脂酶是钙离子依赖的水解脂肪酸的酶家族。sPLA_2包括10余种酶；同所有的磷脂酶一样，这些酶也负责水解磷脂。这些酶在人的血管壁中产生和分泌[57,58]，并且通过脂蛋白依赖的[59]和非脂蛋白依赖的机制在局部促进动脉粥样硬化的进展。

参与动脉粥样硬化发病机制的最重要的亚型为Ⅱa、Ⅴ和Ⅹ型。Ⅱa型sPLA_2是研究最多的sPLA_2，它是在炎症过程中由许多组织产生的一种急性期蛋白。相反，Ⅴ型sPLA_2不是急性期反应物，但炎症刺激可以促进它的产生[60]。

sPLA_2也调节LDL的促动脉粥样硬化作用和HDL的抗动脉粥样硬化作用。例如，Ⅴ型和Ⅹ型sPLA_2水解LDL并促进LDL结合到细胞表面的蛋白聚糖[60,62]。这一步非常关键，因为它促进了巨噬细胞对胆固醇脂的摄取。巨噬细胞特定表达的sPLA_2能促进细胞内的氧化应激和泡沫细胞的形成[54]。而且Ⅱa型sPLA_2通过脂肪氧化酶刺激LDL的氧化[54]。Ⅱa型和Ⅴ型与HDL相关，通过减少HDL介导的富含脂质的巨噬细胞的胆固醇的外流促进动脉粥样硬化的进展，并且削弱HDL颗粒上抗氧化剂对氧磷酶的活性[62a]。Ⅴ型和Ⅹ型sPLA_2比Ⅱa型sPLA_2有更强的水解HDL的作用。

在心肌梗死患者，Ⅱa型sPLA_2结合在梗死心肌边缘的缺血心肌区域[61]，并且在症状发生后12～24h

表46-1　LDL相关的氧化磷脂酶解作用产生的炎症产物和促动脉粥样硬化产物的生物效应

介质	靶细胞	效应
LysoPC	内皮细胞	炎症细胞归巢：上调黏附分子（VCAM-1、ICAM-1）和MCP-1 炎症介质的形成：激活Ca^{2+}依赖的PLA_2酶和释放花生四烯酸 功能的反应：受损的增殖/迁移和减少NO-依赖的血管舒张 细胞毒性：凋亡
	平滑肌细胞	炎症细胞归巢：上调MCP-1 氧化应激：活化NADPH氧化酶和ROS依赖的ERK1/2磷酸化 功能反应：促进生长因子基因表达、增殖和迁移 LDL贮留：上调二聚糖核心蛋白，并延长GAG链 细胞毒性：凋亡
	单核/巨噬细胞	炎症介质的形成：上调细胞因子（IL-1β、Ca^{2+}-依赖的PLA_2酶和释放花生四烯酸 功能反应：增强趋化性 细胞毒性：增加细胞通透性和凋亡
	T细胞	功能反应：增强趋化性 免疫应答：上调干扰素-γ
	中性粒细胞	氧化应激：活化NADPH氧化酶和释放髓过氧化物酶 功能反应：增强趋化性，释放弹性蛋白酶
oxNEFA	单核/巨噬细胞	细胞毒性：增加细胞通透性和凋亡

From Ref. 64, with permission.

GAG，氨基葡聚糖；ICAM-1，细胞间黏附分子-1；IL-1，白（细胞）介素-1；lysoPC，溶血磷脂胆碱；oxNEFA，氧化的非酯化脂肪酸；MCP-1，单核细胞趋化蛋白-1；NO，一氧化氮；PLA_2，磷脂酶A_2；ROS，活性氧簇；VCAM-1，血管细胞黏附分子-1。

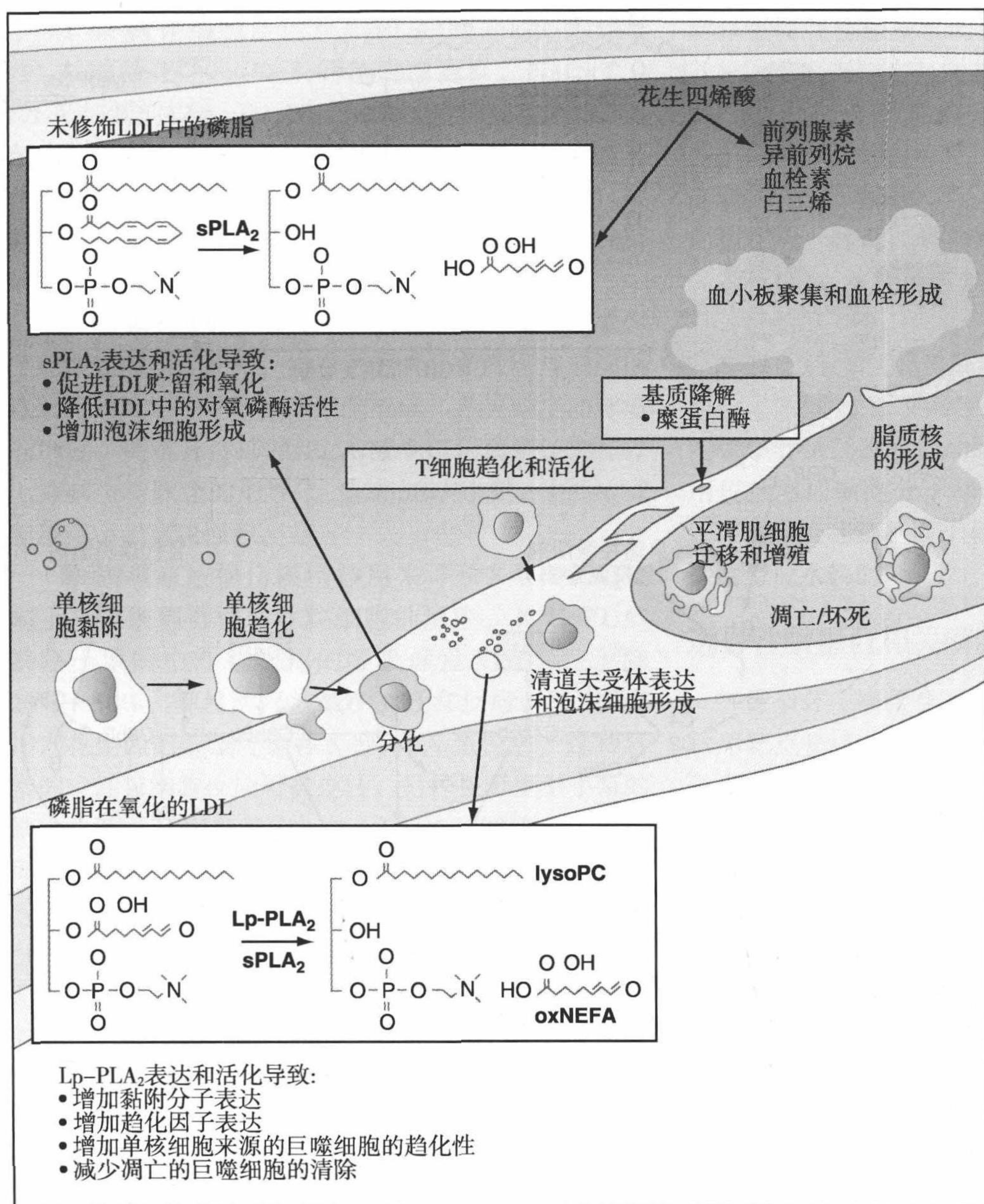


图46-3 磷脂酶通过脂质炎症介质的产生促进动脉粥样硬化（如溶血磷脂胆碱、类花生酸类物质）。HDL，高密度脂蛋白；LDL，低密度脂蛋白；Lp-PLA$_2$，脂蛋白相关磷脂酶A$_2$；sPLA$_2$，分泌型PLA$_2$；lysoPC，溶血磷脂胆碱；oxNEFA，氧化的非酯化脂肪酸。

在缺血心肌部位可以检测到sPLA$_2$。而且在时间过程上，sPLA$_2$的急性期改变先于CRP，因此sPLA$_2$的活性产物即溶血磷脂在可逆损伤的肌细胞膜可以作为CRP的配体。当缺血引起的膜稳定性下降时，导致心肌细胞浆膜的翻转和磷脂酰丝氨酸的易位以及磷脂酰乙醇胺转移到外侧。这些磷脂提供了CRP结合的底物，形成的CRP-配体复合物共同激活补体（图46-4）。补体的活化反过来又触发缺血心肌的炎症反应[93]。

PLA$_2$酶水解暴露于可逆或不可逆损伤的细胞膜内侧的磷脂。PLA$_2$酶（sPLA$_2$ 和cPLA$_2$）作用产生的溶血磷脂胆碱是CRP的配体[63]。CRP结合到溶血磷脂胆碱后能够激活补体[61,63]。

分泌型磷脂酶A$_2$选择性抑制剂

吲哚类的替代物6，7-苯并吲哚和吲嗪是sPLA$_2$的有效抑制剂[64a]。其中，维诺帕地钠盐［钠2-（1-苯甲基-2-乙基-3-oxamoylindol-4-ly）氧丙酮；A-001，Anthera Pharmaceuticals，San Mateo，CA；或LY315920，Eli Lilly & Co，Indianapolis，IN；或S5920，Shionogi & Company，Ltd，Osaka，Japan］和甲基维诺帕地（1-H-吲哚-3-



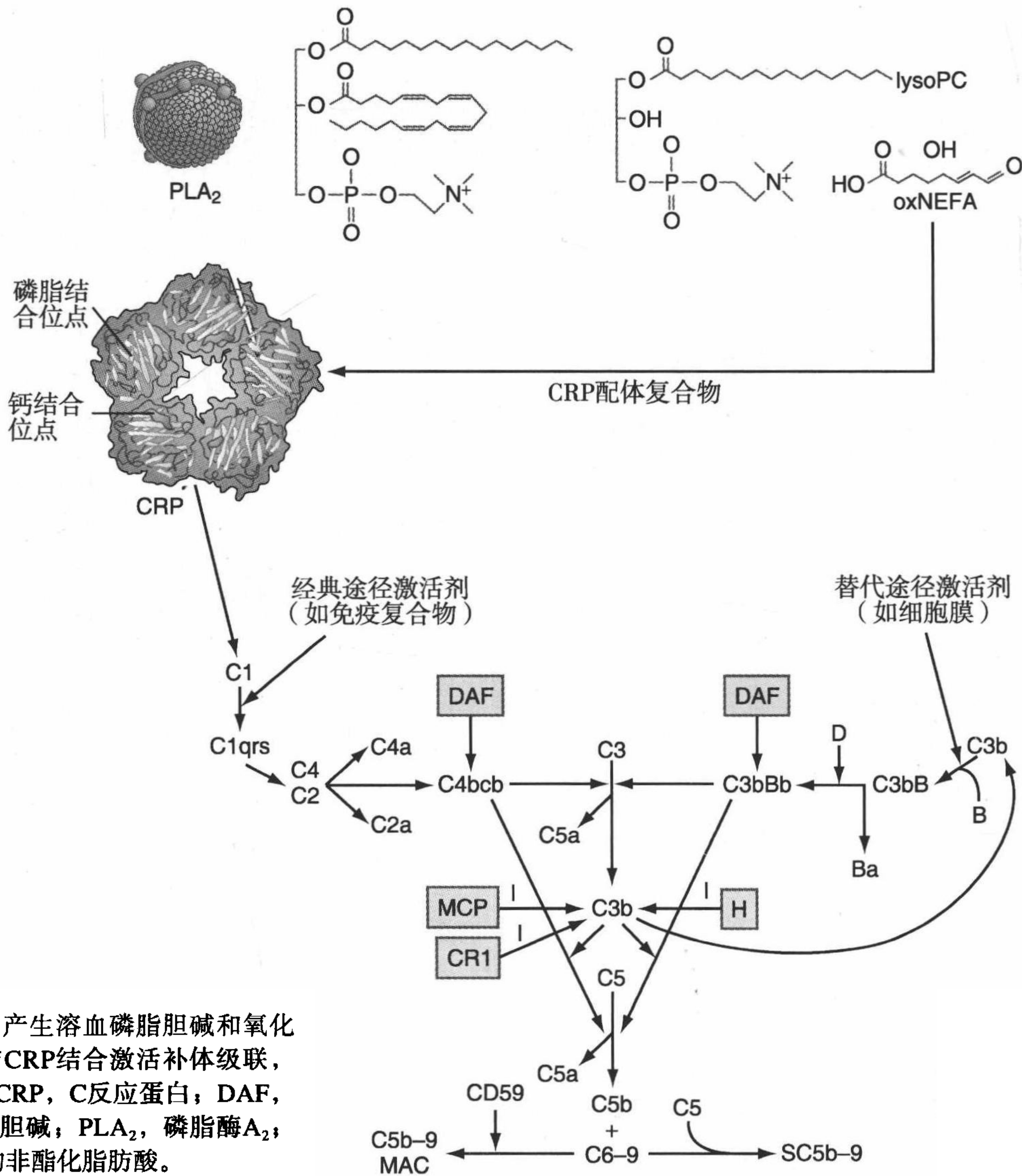


图46-4 活性磷脂酶作用于脂蛋白产生溶血磷脂胆碱和氧化的非酯化脂肪酸。溶血磷脂胆碱与CRP结合激活补体级联，因此触发缺血心肌中的炎症反应。CRP，C反应蛋白；DAF，衰变加速因子；lysoPC，溶血磷脂胆碱；PLA$_2$，磷脂酶A$_2$；MCP，膜辅蛋白；oxNEFA，氧化的非酯化脂肪酸。

glyoxamide；A-002，Anthera Pharmaceuticals，San Mateo，CA；或LY333013，Eli Lilly & Co，Indianapolis，IN；或S3013，Shionogi & Company，Ltd，Osaka，Japan）是特异的针对ⅡA型（IC$_{50}$：9–14nM）、V（IC$_{50}$：77nM）型和X型（IC$_{50}$：15nM）sPLA$_2$的小分子sPLA$_2$抑制剂。LY311727［3-（1-bennzyl-3-carbamoylmethyl）-2-ethly-indol-5-yl oxypropylphosphonic acid； Eli Lilly & Co，Indianapolis，IN］是A-001的类似物，是另一种sPLA$_2$抑制剂，并已在动物实验和体外实验进行了研究。

选择性sPLA$_2$抑制剂通过减少促炎性脂质介质间接地发挥抗炎作用[57,65]，并能直接抑制炎症介质的转录活性[66]。人的动脉粥样硬化血管内含有特殊的Ⅱa型sPLA$_2$抑制剂，单克隆187抗体和选择性合成sPLA$_2$抑制剂LY311727可降低sPLA$_2$的酶活性，其可通过从磷脂脂质体或LDL释放的脂肪酸检测出[57]。另外，在鼠的巨噬细胞，LY311727抑制sPLA$_2$介导的花生四烯酸的释放[66]。除此，在油酸诱导的急性肺损伤模型中，用选择性sPLA$_2$抑制剂S-5920或维诺帕地钠预处理可以降低血浆MCP-1的浓度[67]。

转录因子NF-κB属Rel转录因子家族成员，它参与调节编码细胞因子、细胞因子受体和黏附分子的基因表达[68]。TNF信号通路参与NF-κB的活化，而NF-κB在胞浆内与NF-κB抑制剂（IκB）结合是失活的，直到它释放并移位到细胞核发生磷酸化且IκB降解后才被活化。两种不同的TNF受体调节TNF的信号转导，但在大多数细胞内TNF受体p55是主要的信号受体。

TNF诱导细胞质内Ⅳ型PLA$_2$和Ⅱa型及Ⅴ型sPLA$_2$的活化[69,70]。在人的角质细胞系，HaCaT、sPLA$_2$抑制剂12-epi-scalaradial和LY311727（A002类似物）的存在减少了TNF受体p55诱导的NF-κB的活化和ICAM-1的表达[66]。LY311727（A002类似物）抑制TNF对NF-κB的活化呈剂量依赖性，浓度为10uM的LY311727可抑制50%的活化。

在动脉粥样硬化模型中，选择性抑制sPLA$_2$减少了斑块的面积。此外，血管紧张素Ⅱ刺激巨噬细胞摄取氧化的LDL，导致泡沫细胞形成，并导致主动脉瘤的形成。而选择性抑制sPLA$_2$减少斑块面积达50%以上并减少动脉瘤的形成[71]。在apoE-/-小鼠，sPLA$_2$抑制剂减小了斑块面积。

缺血再灌注损伤模型被用来评价X型sPLA$_2$缺陷小鼠中细胞毒性中性粒细胞的反应。X型sPLA$_2$缺陷小鼠的中性粒细胞的呼吸爆发反应活性下降20%～50%、弹性酶释放减少、迁移反应下降[72]。当加入花生四烯酸或外源性X型sPLA$_2$蛋白后，这种异常的中性粒细胞反应可被逆转。另外在野生型小鼠的缺血再灌注损伤模型中，加入LY374388减少了梗死面积并改善了左室射血分数。

动脉粥样硬化的磷脂酶水平和血清学标志物（Phospholipase Levels and Serological Markers of Atherosclerosis，PLASMA）试验是Ⅱ期随机双盲安慰剂平行对照临床药理学研究，旨在评价四种剂量的选择性sPLA$_2$抑制剂1-H-indole-3-glyoxamide或甲基维诺帕地（Anthera Pharma-ceuticals，San Mateo，CA）的效果[73]。当治疗8周后，主要观察指标是血浆sPLA$_2$水平和活性与基线相比较的变化。次级观察指标包括炎症标志物和脂蛋白颗粒的变化。PLASMA试验的结果有望在2008年底前公布[73a]。PCI术后sPLA$_2$抑制剂减少酶的释放（sPLA$_2$ Inhibition to Decrease Enzyme Release after PCI，SPIDER-PCI）研究的目的是，评价接受PCI治疗的患者用维诺帕地治疗后对经皮冠状动脉介入治疗心肌梗死的影响。另外，A-002在急性冠脉综合征患者的安全性和有效性研究（FRANCIS-ACS）是正在进行的随机安慰剂对照临床试验，以用来评价除阿托伐他汀80mg/d外甲基维诺帕地500mg/d对急性冠脉综合征患者主要急性心血管事件的影响。

脂蛋白相关磷脂酶A$_2$

Lp-PLA$_2$是主要由巨噬细胞合成的脂肪酶，在动脉粥样硬化病变处的内膜表达上调，与巨噬细胞（和巨噬细胞凋亡）同时存在。当血浆Lp-PLA$_2$与脂蛋白结合，与LDL的两极表面有更大的亲和力，尤其是小而带负电的LDL颗粒。Lp-PLA$_2$水解LDL上氧化修饰的磷酸卵磷脂，产生溶血磷脂胆碱和氧化的非酯化脂肪酸。除此，体内Lp-PLA$_2$可以增加F2-异前列烷的释放[74]，这些脂质过氧化产物促进了数个炎症反应。

溶血磷脂胆碱和氧化的非酯化脂肪酸是单核细胞的化学诱导剂[64]，在内皮细胞、T细胞、中性粒细胞和平滑肌细胞有促动脉粥样硬化的作用[75]。这些作用包括增加黏附分子和趋化因子的表达、增加趋化性、诱导炎症细胞因子和激活破坏纤维斑块结构完整性的蛋白水解酶。

选择性脂蛋白相关磷脂酶A$_2$抑制剂

氮杂环丁酮是选择性Lp-PLA$_2$抑制剂的代表，其作用靶点是该酶的活性位点丝氨酸残基[76]。其中，几种选择性且较有效的氮杂环丁酮抑制剂已被开发作为药理学工具。对健康志愿者，几种口服的Lp-PLA$_2$抑制剂降低了95%以上的酶活性，且这种作用是剂量依赖性的。

体外试验显示，选择性Lp-PLA$_2$抑制剂（SB-677116，SB-222657；Glaxo-SmithKline，Philadelphia，PA）能够减少溶血磷脂胆碱和氧化的非酯化脂肪酸的生成，减弱这些炎症介质的促炎和促动脉粥样硬化作用[53,77,78]。尤其是选择性Lp-PLA$_2$抑制剂SB-222657可以抑制单核细胞趋化性，保护单核/巨噬细胞促进死亡[77,78]。此外，离体试验表明，选择性Lp-PLA$_2$抑制剂SB-677116阻断了脂多糖刺激的氧化脂肪酸的产生[78a]。

除此，在接受择期颈动脉内膜剥离术的患者中，Lp-PLA$_2$抑制剂SB-480848（达雷拉地）可以产生剂量依赖性地抑制血浆和动脉粥样硬化斑块中的Lp-PLA$_2$活性[79]。当治疗14天后，斑块内和血浆中的Lp-PLA$_2$活性下降了80%。另外，IBIS-2研究是随机双盲、安慰剂对照的临床试验，用来评价达雷拉地对冠状动脉斑块的变形性、组成、体积以及几种生物标志物的作用[80]。当治疗12个月后，主要终点中的斑块变形性和CRP差异无显著性。达雷拉地治疗组阻止了斑块坏死核心的扩大，而在安慰剂组其斑块坏死核心的体积增大，导致出现明显的治疗差异。这些斑块内组成的变化并不伴随出现整个斑块体积的变化。此



外，坏死核心体积的减小与选择性Lp-PLA$_2$抑制剂抗细胞凋亡的作用机制一致，Lp-PLA$_2$抑制剂减少溶血磷脂胆碱的生成，后者促进氧化LDL介导的人单核/巨噬细胞的灭亡[77]，而且Lp-PLA$_2$抑制剂还能抑制参与颈动脉粥样硬化细胞死亡的细胞内蛋白水解酶的活性[81]。

新的免疫调节剂

T细胞介导的免疫应答

CD40信号通路与TNF受体相关因子（TNF receptor-associated factors，TRAFs）相互作用[82]。TRAFs激活的细胞信号通路包括胞外信号调节激酶（extracellular signal–regulated kinases，ERK）、p38丝裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）和c-Jun N-末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）。另外，氧化的LDL是动脉粥样硬化斑块内的T淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞表达CD40和CD40配体（CD40L）的始动因素。

CD40-CD40L（最近被称为CD154）的相互作用促进了T细胞依赖的B细胞活化，诱导调节动脉粥样硬化进展的炎症通路（通过对细胞因子、趋化因子和黏附分子表达的作用），并且还具有促栓作用（通过对组织因子表达和血小板Ⅱa/Ⅲb受体发挥作用）。而且促炎介质CD40L可从细胞膜分离形成具有生物学活性的可溶片段（sCD40L）。

CD4$^+$T细胞介导的免疫反应可被主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）Ⅱ类分子/肽复合体触发。此外，抗原呈递细胞（树突状细胞、B细胞和巨噬细胞）整合胞外抗原由内涵体或溶酶体蛋白酶处理形成与MHC-Ⅱ相关的肽类。MHC-Ⅱ/肽复合体活化CD4$^+$T细胞，后者激活其他免疫细胞包括B细胞、CD8$^+$T细胞和巨噬细胞。

通过干扰抗原提呈到MHC-Ⅱ可以抑制免疫应答。MHC-Ⅱ肽负荷的必要始动环节包括半胱氨酸蛋白酶水解固定链分子。其中，组织蛋白酶S是一种表达在许多抗原呈递细胞上的半胱氨酸蛋白酶，它负责蛋白水解的最后一步，产生Ⅱ类相关的固定链肽（CLIP），占据MHCⅡ肽结合槽。

除将抗原提呈到MHC-Ⅱ外，组织蛋白酶S还参与MHC-Ⅰ交叉提呈外源抗原到CD8$^+$ T细胞，经由独立提呈抗原肽到CD8$^+$T细胞[83]。这种交叉提呈包括胞质抗原加工相关转运子（transporter associated with antigen processing，TAP）依赖的通路和空泡的非TAP依赖的通路。而非TAP依赖的通路易受半胱氨酸蛋白酶抑制剂所抑制。

此外，斑块微血管可以表达组织蛋白酶S，促进动脉粥样硬化斑块新生血管的生成，这是斑块增大和血栓并发症的重要过程。新生血管的形成需要细胞外基质的降解。

组织蛋白酶S抑制剂

研究表明，抑制组织蛋白酶S被认为是治疗动脉粥样硬化的潜在方法。组织蛋白酶S抑制剂阻止抗原从不同的MHC-Ⅱ单倍体提呈[84]，它们被认为是减少动脉粥样硬化炎症反应的治疗靶点。

动物实验模型表明，高脂饲养LDL受体缺陷的小鼠可发展为动脉粥样硬化，但LDL受体和组织蛋白酶S均缺陷的小鼠较少发生动脉粥样硬化[85]。目前还没有人体临床试验来评价抑制组织蛋白酶S对心血管事件的作用。

趋化因子受体拮抗剂

趋化因子或趋化细胞因子是调节白细胞迁移和活化的小分子。趋化因子根据它们序列中半胱氨酸残基的位置分为两类主要的亚家族。CC家族包括相邻的半胱氨酸，而CXC家族的特点是半胱氨酸被单个嵌入的氨基酸分开。MCP-1（CCL2）通过特异结合细胞表面CC趋化因子受体-2（CC chemokine receptor-2，CCR2）调节单核细胞到炎症位点的趋化性[86]。CCR2是G蛋白偶联的7个跨膜受体超家族，大量表达于单核细胞。此外，MCP-1与CCR2的相互作用激活MAPK信号转导通路，其是促进整合素活化和趋化等细胞事件的关键组分[87,88]。

高脂饲养具有致动脉粥样硬化倾向的小鼠MCP-1与CCR2的选择性缺失可以减少单核细胞的浸润和动脉粥样硬化病变的形成[89,90]。这些数据显示，MCP-1在动脉粥样硬化发生发展中的重要作用，表明趋化因子受体拮抗剂或许可以作为预防治疗的靶点。

已研制出几种口服的以甘氨酰胺为基础的小分子CCR2拮抗剂。这些制剂有一个修饰的氨基酰胺核心，以抑制MCP-1诱导的单核细胞趋化[91]。其中，有一种复合物（2S）-N-［3，5-bis（trifluoromethyl）苯甲基］-2-（4-fluorophenyl）-4-（4-苯基哌啶-1-l）丁酰胺（Merck Research Laboratories，Rahway，NJ

USA)[92] 含有一个59 nM 的CCR2 IC_{50}和一个41nM的抑制MCP-1对单核细胞趋化性的功能基团。若用环戊烷取代丁酰胺核心的2-芳香基，可以改善这一复合物CCR2结合（1.3 nM）和趋化功能（0.45 nM）的效力[92]。

另外，在炎症疾病模型中研究了另一种选择性小分子CCR2受体拮抗剂INCP3344 （Incyte Corporation，Wilmington，DE USA）[93,94]。在体外，INCP3344抑制CCL2与鼠单核细胞的结合（IC_{50}=10nM）[94]。这一复合物对CCL2介导的功能反应如由MCP-5配体特异结合到CCR2导致的ERK磷酸化、单核细胞趋化性和巨噬细胞浸润到巯基乙酸盐诱导的腹膜炎模型中，均显示出剂量依赖性的抑制作用。

丝裂原活化的蛋白激酶

MAPKs代表整合和处理由ERK、JNK和p38介导的细胞外信号通路的细胞内信号通路[94]。在这些信号肽中，MAPK中的p38亚家族被认为是炎症的重要的调节剂。MAPK超家族的p38亚家族包括4个亚型：p38α、p38β、p38δ和p38γ。其中，p38α亚型参与单核细胞的炎症反应，其他亚型的功能尚未阐明。

p38MAPK通过转录依赖的机制和翻译后调整而在炎症中发挥重要作用。许多炎症反应蛋白通过p38信号级联放大它们的产物[95]。且依赖p38信号通路放大其产物的炎症介质包括致炎细胞因子、趋化因子、降解酶、生长因子和黏附分子与COX-2。

P38通路还调节CCR1和CCR2的表达，并且转导由趋化因子诱导的趋化信号通路[96]。此外，p38 MAPK信号级联放大在转录后水平促进内皮细胞VCAM-1的表达[97]。

P38通路的活化由MAPK程序通过系列蛋白磷酸化介导，包括MAPK激酶 3K（MAP3K）、MAPK激酶2K（MAP2K）和MAPK[98]（图46-5）。这一经典的p38激活通路由应激和炎症刺激物激活。其中，负责p38双重磷酸化的主要MAP2K是MAPK激酶（MKK）3和MKK6。G蛋白偶联受体激酶-2（G-protein–coupled receptor kinase-2，GRK2）能将p38结合槽一个残基（Thr123）磷酸化，从而破坏其与上游MKKs或下游底物的结合。

MAPK活化的蛋白激酶-2（MAPK-activated protein kinase-2，MK2）是p38的主要底物。MK2有特殊的p38α结合位点，主要存在于静止细胞的细胞核内。当应激或炎症刺激时，激活p38和磷酸化细胞核内的MK2。MK2的磷酸化表明MK2的核输出信号导致MK2–p38α复合体易位至胞浆。MK2–p38α复合体调节炎症介质基因生存期较短的mRNAs的稳定性和有效翻译。

丝裂原活化的蛋白激酶抑制剂

几种p38 MAPK抑制剂在实验动物中显示出能减少炎症的作用；但这些抑制剂在临床试验中是失败的[95]。例如，第一代p38抑制剂有共同的作用机制即参与p38腺苷结合袋蛋白（ATP结合位点）的竞争性抑制。这些吡啶咪唑抑制剂有肝毒性和潜在的致癌性，因为它们是一些细胞色素P450同工酶的有力诱导剂。

而结构不同的新的抑制剂可以占据p38结合位点的非保守的疏水区域，导致蛋白的结构重组不再累及ATP的结合。这些化合物—BIRB796（1-5-*tert*-butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl）-3-［4-（2-morpholin-4-yl-ethoxy）naphthalen-1-yl］urea）、SCIO469和 VX702［2-（2，4-difluorophenylthio）-5-（2，6-dichlorophenyl）-6Hpyrimido（1，6-b）pyridazin-6-1e］具有肝和中枢神经系统严重的副作用[98]。经后来确定这些化合物抑制了其他密切联系的激酶[99]。

不影响ATP竞争结合的其他措施还包括抑制其他分子来抑制p38 MAPK通路。其中，潜在的抑制p38通路的新靶点包括直接激活p38自磷酸化作用或者可选择性的抑制上游激酶或下游效应器（图46-5）。另外，干扰MK2-p38α的相互作用或使该复合物易位的小分子或许可以作为抑制MK2的有用靶点。

丝氨酸蛋白酶抑制剂

糜蛋白酶是肥大细胞分泌的丝氨酸蛋白酶，与肝素蛋白多糖一起储存于大分子复合体内[100]。在分泌前，糜蛋白酶在细胞内由二肽酶Ⅰ激活。糜蛋白酶由肥大细胞分泌，其结合于肥大细胞颗粒残余物的肝素蛋白聚糖。蛋白聚糖结合的糜蛋白酶对内源性蛋白酶抑制剂有抵抗性，这使它的活性延长至数周。

糜蛋白酶位于血管的外膜层，在血管紧张素Ⅰ向血管紧张素Ⅱ的转化中起重要作用，然而它不同于ACE，ACE是羧肽酶，主要位于内皮细胞内。糜蛋白酶产生的血管紧张素Ⅱ参与血管的重构。此外，糜蛋白酶通过降解纤维连接蛋白，从而破坏聚集黏附，诱导血管平滑肌细胞的凋亡[101]。它也通过激活



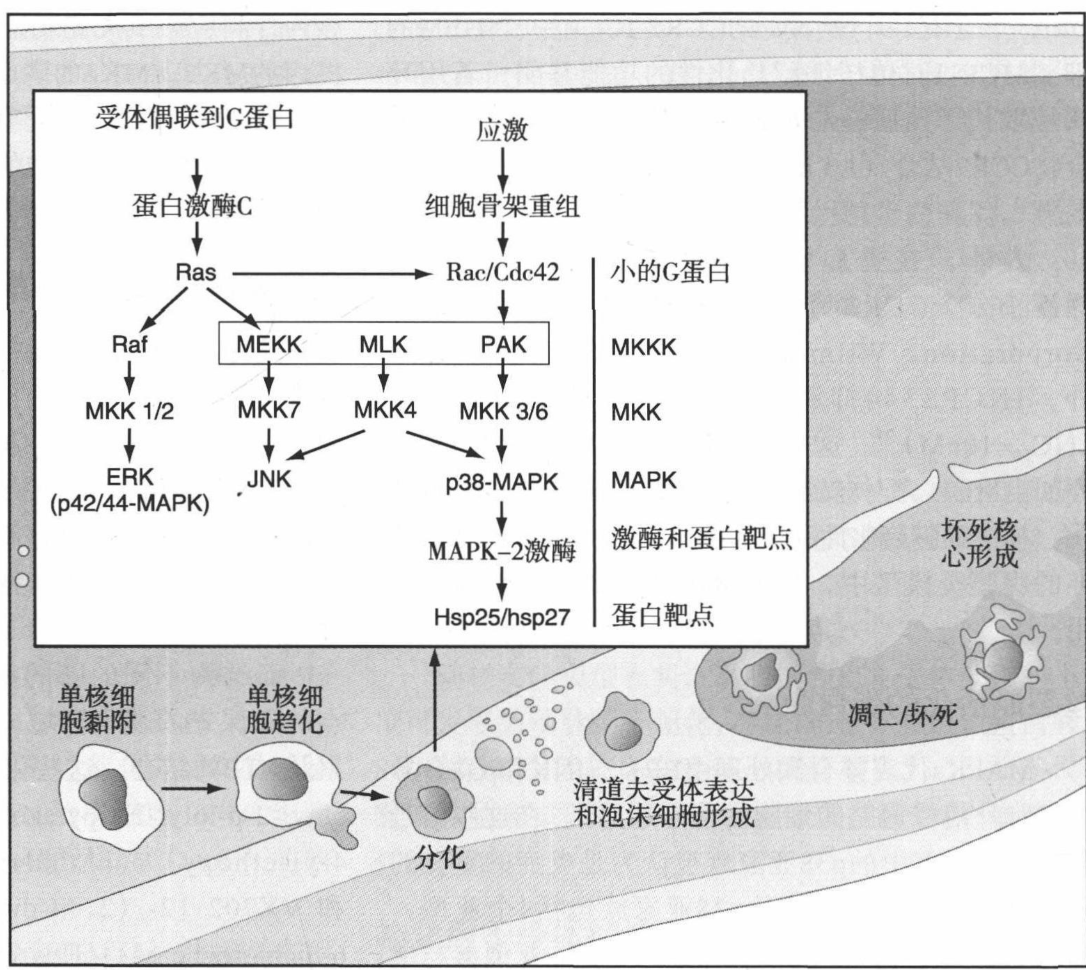


图46-5 p38 MAP激酶信号通路的活化增加炎症细胞因子、趋化因子和其他血管炎症介质的表达。ERK，胞外信号调节激酶；JNK，Jun N-末端激酶；MAPK，丝裂原活化的蛋白激酶；MEKK，MAP/ERK激酶；MKK，MAP激酶激酶；MKKK，MKK激酶；MLK，混合谱系激酶；PAK，p21-活化激酶。

MMP-1、MMP-3和转化生长因子–β1（transforming growth factor–β1，TGF-β1）降解细胞外基质。另外，TGF-β1能抑制平滑肌细胞的分化、迁移和增殖，这反过来也减少了细胞外基质的合成和分泌。

肥大细胞稳定剂和糜蛋白酶抑制剂

通过减少肥大细胞分泌糜蛋白酶或使用特定的糜蛋白酶抑制剂可以减弱糜蛋白酶的作用。肥大细胞稳定剂阻止了糜蛋白酶和肥大细胞的其他细胞内含物的分泌，如趋化因子、细胞因子、生长因子和其他丝氨酸蛋白酶[100]。

曲尼司特，N-（3，5-dimethyoxycinnamoyl）邻氨基苯甲酸，是研究得最多的肥大细胞稳定剂。在实验动物模型中，狗颈动脉球囊损伤2周前开始给予曲尼司特，在球囊损伤4周后肥大细胞的增加、糜蛋白酶的产生和活性以及损伤血管的内膜增厚均被减弱[102]。与之相似，鼠颈动脉球囊损伤3天前开始给予曲尼司特，球囊损伤14天后曲尼司特减少了新生内膜的增厚[103]。

此外，第二个血管成形术后曲尼司特再狭窄（TREAT-2）临床试验显示，曲尼司特减少了经皮冠状动脉成形术后的再狭窄[104]。在试验中，297例患者在血管成形术后给予3个月的曲尼司特或安慰剂。其中，再狭窄的定义为血管成形术所获得的管腔直径丢失≥50%，而曲尼司特组的再狭窄低于安慰剂组（26%vs.42%，*P*=0012）。但是3个月时此再狭窄的差异在12个月时消失了。另外，曲尼司特预防再狭窄及其结果的（Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes，PRESTO）临床试验将1184例患者在PCI术后4小时内随机分为曲尼司特治疗组和安慰剂组，并治疗3个月[105]。结果显示，曲尼司特治疗组没有改变IVUS定量测量的内膜增生和血管造影或IVUS所检出的再狭窄。临床结果包括死亡、心肌梗死或缺血导致的血管血运重建的复合终点也无差异。

此外，TREAT-2和PRESTO试验在血管成形术后

使用了曲尼司特，与在动物模型中曲尼司特有益的效果形成对比，其原因可能是肥大细胞释放内容物后稳定肥大细胞或许是无效的。不过，需要进一步的研究以评价PCI之前使用曲尼司特治疗的有效性。

另外，在实验动物球囊损伤模型中也研究了其他糜蛋白酶抑制剂。在这些研究中，用2-5-formylamino-6-oxo-2 phenyl-1，6-dihydropyrimidine-1-yl-N-（2-hepatyl）乙酰唑胺（NK3201）抑制糜蛋白酶在损伤动脉中减少了糜蛋白酶活性的增加，并减少了新生内膜的增殖[100]。另一种糜蛋白酶抑制剂-BCEAB-在地鼠海绵肉芽肿内抑制了成纤维细胞生长因子介导的血管生长和局部血流量[106]。它也减少了成纤维细胞生长因子介导的糜蛋白酶活性的增加和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）mRNA的增加。

但在人体抑制糜蛋白酶的临床获益仍然不确定；不过在实验动物模型中减少内膜增厚（在球囊介导的血管损伤之前使用肥大细胞稳定剂）和血管生长（使用糜蛋白酶抑制剂）的数据是令人鼓舞的。

补体激活、炎症和血栓形成

补体系统是血浆级联系统的一部分，可被经典的、选择性或凝集素途径激活。补体活化产物C3a和C5a参与炎症过程的不同方面，包括白细胞和内皮细胞的活化、诱导细胞因子产生，并可诱导一氧化氮和细胞凋亡。补体系统的其他成分中，C5b-9膜攻击复合体（membrane attack complex，MAC）通过增加多形核白细胞中活性氧簇的产生和LTB_4的生成[107]以及促进中性粒细胞和内皮细胞的黏附使炎症应答持续存在。MAC还可通过使P-选择素从Weibel-Palade小体到内皮细胞的易位影响中性粒细胞的黏附[108]。并通过进一步的补体激活促进血凝。MAC插入细胞膜伴随着细胞表面的膜囊表达Va因子的结合位点，这对凝血酶原复合物的形成是必需的。补体激活和随后的MAC形成能够激活组织因子。

补体抑制

补体系统已被指定为缺血损伤后减少心肌坏死和不良临床结果的治疗目标。MAC存在于动物和人的梗死心肌组织中[109,110]。几个动物模型中的研究表明，抑制补体可以减少梗死面积，改善心脏功能，并减少中性粒细胞浸润和凋亡[110]。一个心肌缺血和再灌注损伤的实验模型评价了一种补体C1酯酶抑制剂对心脏保护作用的效果[110]。

几个人体临床试验评价了培克珠单抗（一种抗C5补体抗体）对心肌梗死溶栓后[111]、急性ST段抬高型心肌梗死接受直接PCI术[112]和接受外科心肺血管旁路移植患者[113]的梗死面积（主要结果）、总体死亡率和心肌梗死（次级终点）的效果。在这些试验中，患者随机分入接受安慰剂治疗组或培克珠单抗2.0mg/kg负荷量伴或不伴0.05mg/（kg・h）静脉注射20小时组。培克珠单抗对梗死面积大小无可测量的效果（由肌酸激酶MB分数或肌钙蛋白浓度测量）；然而在急性心肌梗死接受直接PCI术的患者90天的死亡率有明显的降低（1.8% vs. 安慰剂组5.9%，培克珠单抗负荷量加静脉注射组P=0.014）。在心脏手术患者中，事后分析显示冠状动脉旁路移植患者负荷量加静脉注射（3% vs. 8%，P=0.007）术后4天和（3% vs. 9%，P=0.004）术后30天死亡或心肌梗死的复合终点下降。

但目前还没有关于培克珠单抗注册的其他临床试验。在两个已公布的临床试验中，培克珠单抗没有减少梗死面积这一主要终点指标，但是减少了心血管事件。其机制是，抑制补体减少了导致心血管事件的炎症通路可能超出其对限制梗死面积大小的效果。

小结

展望未来，在血管壁内影响炎症过程的新的治疗方法的可行性需要来自随机临床试验的支持，这些临床试验评价一种特异的标志物水平高低不同的患者其心血管结果是否有差异，并阐明这些标志物的改变如何与临床事件的差异相关。

抗氧化治疗在多个临床试验中采用多种治疗方法对初次和再发心血管事件的预防是失败的，包括维生素和更强的合成抗氧化剂。动脉粥样硬化中的炎症反应或许可以被阻断触发炎症基因的通路或封闭下游效应器减轻。LO通路是参与炎症、内皮细胞功能失调、平滑肌细胞增殖和血栓形成的关键调节通路。尽管白三烯拮抗剂对哮喘的治疗较为成功，但有一项5-LO抑制剂的临床试验已被终止。最有希望的新的治疗方法是PLA_2抑制剂。目前已经启动了几个关于选择性$sPLA_2$和$Lp\text{-}PLA_2$抑制剂的临床试验。其中，阻断趋化性的小分子是另一种减少促炎症反应的方法。



在实验动物中抑制补体减小了梗死面积，但在包括患者在内的临床试验中没有观察到相似的效果。然而，抑制补体已经显示出可以减少临床心血管事件的前景。

尽管已使用了多种有循证医学证据的治疗方法，但心血管疾病的负担仍然较重，我们期望针对血管壁的新的治疗方法问世，将为高危心血管疾病患者提供更多的益处。

（刘传芬 译）

参考文献

1. National Heart, Lung, and Blood Institute, Smith SC, Allen J, Blair SN, et al: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130–2139.
2. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–206.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
4. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviot SD, et al: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
5. Rosenson RS, Tangney CC: Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643–1650.
6. Rosenson RS: Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis* 2004;173:1–12.
7. Liao J: Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:624–629.
8. Dandona P, Dhindsa, Ghanim H, Chaudhuri A: Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens* 2007;21:20–27.
9. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G: Oxidant stress and platelet activation in hypercholesterolemia. *Antioxid Redox Signal* 2004;6:747–56.
10. Nicholls SJ, Hazen SL: Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1102–1111.
11. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, et al: Macrophages myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001;158:879–891.
12. Cipollone F, Fazia ML: Cyclooxygenase-2 inhibition: vascular inflammation and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:245–251.
13. Leskinen MJ, Lindstedt KA, Wang Y, Kovanen PT: Mast cell chymase induces smooth muscle cell apoptosis by a mechanism involving fibronectin degradation and disruption of focal adhesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:238–243.
14. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al: Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2003;349:1605–1613.
15. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, et al: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003;361:2017–2023.
16. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213–1218.
17. Shinomiya M, Shirai K, Saito Y, Yoshida S: Inhibition of intimal thickening of the carotid artery of rabbits and of outgrowth of explants of aorta by probucol. *Atherosclerosis* 1992;97:143–148.
18. Ishizaka N, Kurokawa k, Taguchi J, et al: Inhibitory effect of a single local probucol administration on neointimal formation in balloon-injured rat carotid artery. *Atherosclerosis* 1995;118:53–56.
19. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al: Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probucol Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:365–372.
20. Yokoi H, Daida H, Kuwabara Y, et al: Effectiveness of an antioxidant in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The Probucol Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:855–862.
21. Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al: Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:610–616.
22. Tardif J, Gregoire J, Schwartz L, et al: Effects of AGI-1067 and probucol after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003;107:552–558.
23. Deng YM, Wu BJ, Witting PK, Stocker R: Probucol protects against smooth muscle cell proliferation by upregulating heme oxygenase-1. *Circulation* 2004;110:1855–1860.
24. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al: Effects of the antioxidant succinobucol (AGI-1067) on human atherosclerosis in a randomized clinical trial. Atherosclerosis 2008;197:480–486.
25. Tardif JC, McMurray JJ, Klug E, et al: Effects of succinobucol (AGI-1067) after an acute coronary syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:176–1768.
26. Steinberg D, Witztum JL: Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002;105:2107–2111.
27. Helgadottir A, Gretarsdottir S, St Clair D, et al: Association between the gene encoding 5-lipoxygenase-activating protein and stroke replicated in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2005;76:505–509.
28. Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, et al: The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet* 2004;36:233–239.
29. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, et al: Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:29–37.
30. Helgadottir A, Manolescu A, Helgason A, et al: A variant of the gene encoding leukotriene A4 hydrolase confers ethnicity-specific risk of myocardial infarction. *Nat Genet* 2006;38:68–74.
31. Back M, Hansson GK: Leukotriene receptors in atherosclerosis. *Ann Med* 2006;38:493–502.
32. Cipollone F, Mezzetti A, Fazia ML, et al: Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1665–1670.
33. Spanbroek R, Grabner R, Lotzer K, et al: Expanding expression of the 5-lipoxygenase pathway within the arterial wall during human atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:1238–1243.
34. Tager AM, Bromley SK, Medoff BD, et al: Leukotriene B4 receptor BLT1 mediates early effector T cell recruitment. *Nat Immunol* 2003;4:937–939.
35. Pettersson A, Sabirsh A, Bristulf J, et al: Pro- and anti-inflammatory substances modulate expression of the leukotriene B4 receptor, BLT1, in human monocytes. *J Leukoc Biol* 2005;77:1018–1025.
36. Subbarao K, Jala VR, Mathis S, et al: Role of leukotriene B4 receptors in the development of atherosclerosis: potential mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:369–375.
37. Huang L, Zhao A, Wong F, et al: Leukotriene B4 strongly increases monocyte chemoattractant protein-1 in human monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1748–1749.
38. Friedrich EB, Tager AM, Liu E, et al: Mechanisms of leukotriene B4-triggered monocyte adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1761–1767.
39. Schmitt D, Shen Z, Zhang R, et al: Leukocytes utilize myeloperoxidase-generated nitrating intermediates as physiological catalysts for the generation of biologically active oxidized lipids and sterols in serum. *Biochemistry* 1999;38:16904–16915.
40. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al: Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science* 2002;296:2391–2394.
41. Yokomizo T, Izumi T, Shimizu T: Co-expression of two LTB4 receptors in human mononuclear cells. *Life Sci* 2001;68:2207–2212.

42. Leppert D, Hauser SL, Kishiyama JL, et al: Stimulation of matrix metalloproteinase-dependent migration of T cells by eicosanoids. *FASEB J* 2005;9:1473–1481.
43. Allen S, Dashwood M, Morrison K, Yacoub M: Differential leukotriene constrictor responses in human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1998;97:2406–2413.
44. Back M, Bu DX, Branstrom R, et al: Leukotriene B4 signaling through NF-kappaB–dependent BLT1 receptors on vascular smooth muscle cells in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:17501–17506.
45. Lotzer K, Spanbroek R, Hildner M, et al: Differential leukotriene receptor expression and calcium responses in endothelial cells and macrophages indicate 5-lipoxygenases-dependent circuits of inflammation and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e32–36.
46. Thivierge M, Stankova J, Rola-Pleszczynski M: IL-13 and IL-4 up-regulate cysteinyl leukotriene 1 receptor expression in human monocytes and macrophages. *J Immunol* 2001;167:2855–2860.
47. Uzonyi B, Lotzer K, Jahn S, et al: Cysteinyl leukotriene 2 receptor and protease-activated receptor 1 activate strongly correlated early genes in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6326–6231.
48. Hakonarson H, Thorvaldsson S, Helgadottir A, et al: Effects of a 5-lipoxygenase–activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction. *JAMA 2005;*293: 2245–2256.
49. Troconiz IF, Zsolt I, Garrido MJ, et al: Dealing with time-dependent pharmacokinetics during the early clinical development of a new leukotriene B4 synthesis inhibitor. *Pharm Res* 2006;23:1533–1542.
50. Aiello R, Bourassa PA, Lindsey S, et al: Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:443–449.
51. Lotzer K, Spanbroek R, Hildner M, et al: Differential leukotriene receptor expression and calcium responses in endothelial cells and macrophages indicate 5-lipoxygenase–dependent circuits of inflammation and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e32–36.
52. University of Florida: Role of the arachidonate 5-lipoxygenase pathway in coronary heart disease. Clinicaltrials.gov. http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00379808?order=1.
53. MacPhee CH, Moores KE, Boyd HF, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J* 1999;338:479–487.
54. Tietge UJ, Practico D, Ding T, et al: Macrophage-specific expression of group IIA sPLA2 results in accelerated atherogenesis by increasing oxidative stress. *J Lipid Res* 2005;46:1604–1614.
55. Burke JE, Dennis EA: Phospholipase A_2 Biochemistry. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008 (in press).
56. Tjoelker LW, Eberhardt C, Unger J, et al: Plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is a secreted phospholipase A(2) with a catalytic triad. *J Biol Chem* 1995;270:25481–25487.
57. Hurt-Camejo E, Andersen S, Standal R, et al: Localization of nonpancreatic secretory phospholipase A2 in normal and atherosclerotic arteries: activity of the isolated enzyme on low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:300–309.
58. Menschikowski M, Kasper M, Lattke P, et al: Secretory group II phospholipase A2 in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1995;118:173–181.
59. Ivandic B, Castellani LW, Wang XP, et al: Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIa phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1284–1290.
60. Rosengren B, Peilot H, Umaerus M, et al: Secretory phospholipase A2 group V: lesion distribution, activation by arterial proteoglycans, and induction in aorta by a Western diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1579–1585.
61. Nijmeijer R, Lagrand WK, Vissner CA, et al: CRP, a major culprit in complement-mediated tissue damage in acute myocardial infarction? *Int Immunopharmacol* 2001;1:403–414.
62. Hanasaki K, Yamada K, Yamamoto S, et al: Potent modification of low-density lipoprotein by group X secretory phospholipase A2 is linked to macrophage foam cell formation. *J Biol Chem* 2002;277:29116–29124.
62a. Leitinger N, Watson AD, Hama Sy, et al: Role of Group II secretory phospholipase A_2 in atherosclerosis: 2. Potential involvement of biologically active oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999,19:1291–1298.
63. Nijmeijer R, Lagrand WK, Baidoshvili A, et al: Secretory type II phospholipase A(2) binds to ischemic myocardium during myocardial infarction in humans. *Cardiovasc Res* 2002;53:138–146.
64. Zalewski A, Macphee C: Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:923–931.
64a. Oslund RC, Cermak N, Gelb MH: Highly specific and broadly potent inhibtors of mammmalian secreted phospholipases A2. *J Med Chem* 2008;51:4708–4714.
65. Balboa MA, Balsinde J, Winstead MV, et al: Novel group V phospholipase A2 involved in arachidonic acid mobilization in murine P388D1 macrophages. *J Biol Chem* 1996;271:32381–32384.
66. Thommesen L, Sjursen W, Gasvik K, et al: Selective inhibitors of cytosolic or secretory phospholipase A2 block TNF-induced activation of transcription factor nuclear factor-kappa B and expression of ICAM-1. *J Immunol* 1998;161:3421–3430.
67. Data on File. Anthera.
68. Kumar A, Takada Y, Boriek AM, Aggarwal BB: Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. *J Mol Med* 2004;82: 434–448.
69. Dennis EA: The growing phospholipase A2 superfamily of signal transduction enzymes. *Trends Biochem Sci* 1997;22:1–2.
70. Baeuerle PA, Henkel T: Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994;12:141–179.
71. Trias J, Personal Communication.
72. Fujioka D, Kawabata K, Salto Y, Kobayashi T, et al: Reduction in myocardial ischemia/reperfusion injury in group X secretory phospholipase A_2-deficient mice. Circulation 2008;117:2977–2985.
73. Anthera Pharmaceuticals: PLASMA Trial. Phospholipase Levels and Serological Markers of Atherosclerosis: a dose-ranging clinical pharmacology study of A-002 in subjects with stable coronary artery disease. Clinicaltrials.gov. http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00455546?order=1.
73a. Rosenson RS, Hislop, C, McConnell D, et al: Effects of a selective inhibitor of secretory phospholipase A_2 on low density lipoproteins and inflammatory pathways. *Lancet* 2008 (in press).
74. Stafforini DM, Sheller JR, Blackwell TS, et al: Release of free F2-isoprostanes from esterified phospholipids is catalyzed by intracellular and plasma platelet-activating factor acetylhydrolases. *J Biol Chem* 2006;281:4616–4623.
75. Mangin EL, Kugiyama K, Nguy JH, et al: Effects of lysolipids and oxidatively modified low-density lipoprotein on endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Circ Res* 1993;72:161–166.
76. Tew DG, Boyd HF, Ashman S, et al: Mechanism of inhibition of LDL phospholipase A2 by monocyclic-beta-lactams. Burst kinetics and the effect of stereochemistry. *Biochemistry* 1998;37:10087–10093.
77. Carpenter KL, Dennis IF, Challis IR, et al: Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 diminishes the death-inducing effects of oxidised LDL on human monocyte-macrophages. *FEBS Lett* 2001;505:357–363.
78. Shi Y, Zhang P, Zhang L, et al: Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses. *Atherosclerosis* 2007;191:54–62.
78a. Rosenson RS, Vracar-Graber M, Helenowaski I: Lipoprotein associated phospholipase A_2 inhibition reduces generation of oxidized fatty acids. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22:55–58.
79. Johnson A, Zalewski A, Janmohamed S, et al: Lipoprotein-associated phospholipase A2 (lp-PLA2) activity, an emerging CV risk marker, can be inhibited in atherosclerotic lesions and plasma by novel pharmacologic intervention: the results of a multicenter clinical study. Presented at American Heart Association Scientific Sessions 2004, poster 2745, New Orleans, LA, November 7–10, 2004.
80. Serruys PW, García-García HM, Buszman P, et al: Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A_2 inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172–1182.
81. Shi Y, Zalewski A, Macphee C, Dawson M: Selective inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A_2 attenuates markers of plaque vulnerability in humans. *Circulation* 2007;116:11–108.
82. Schonbeck U, Libby P: CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001;89:1092–1103.



83. Shen L, Sigal LJ, Boes M, Rock KL: Important role of cathepsin S in generating peptides for TAP-independent MHC class I crosspresentation *in vivo*. *Immunity* 2004;21:155–165.
84. Thurmand RL, Sun S, Sehon CA, et al: Identification of a potent and selective noncovalent cathepsin S inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:268–276.
85. Sukhova GK, Zhang Y, Pan JH, et al: Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 2003;11:897–906.
86. Charo IF, Myers SJ, Herman A, et al: Molecular cloning and functional expression of two monocyte chemoattractant protein 1 receptors reveals alternative splicing of the carboxyl-terminal tails. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;91:2752–2756.
87. Wain JH, Kirby JA, Ali S: Leucocyte chemotaxis: examination of mitogen-activated protein kinase and phosphoinositide 3-kinase activation by monocyte chemoattractant proteins-1, -2, -3 and -4. *Clin Exp Immunol* 2002;127:436–444.
88. Ashida N, Arai H, Yamasaki M, Kita T: Distinct signaling pathways for MCP-1-dependent integrin activation and chemotaxis. *J Biol Chem* 2001;276:16555–16560.
89. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF: Decreased lesion formation in CCR2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894–897.
90. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, et al: MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999;103:773–778.
91. Pasternak A, Marino D, Vicario PP, et al: Novel, orally bioavailable gamma-aminoamide CC chemokine receptor 2 (CCR2) antagonists. *J Med Chem* 2006;49:4801–2804.
92. Yang L, Butora G, Jiao RX, et al: Discovery of 3-piperidinyl–1-cyclopentanecarboxamide as a novel scaffold for highly potent CC chemokine receptor 2 antagonists. *J Med Chem* 2007;50: 2609–2611.
93. Nijmeijer R, Lagrand WK, Vissner CA, et al: CRP, a major culprit in complement-mediated tissue damage in acute myocardial infarction? *International Immunopharmacol* 2001;1:403–414.
94. Brodmerkel CM, Huber R, Covington M, et al: Discovery and pharmacological characterization of a novel rodent-active CCR2 antagonist, INCB3344. *J Immunol* 2005;175:5370–5378.
95. Zhang J, Shen B, Lin A: Novel strategies for inhibition of the p38 MAPK pathway. Trends Pharmacol Sci 2007;28:286–295.
96. Ko J, Yun CY, Lee JS, et al: p38 MAPK and ERK activation by 9-cis-retinoic acid induces chemokine receptors CCR1 and CCR2 expression in human monocytic THP-1 cells. *Exp Mol Med* 2007;39:129–138.
97. Pietersma A, Tilly BC, Gaestel M, et al: p38 mitogen activated protein kinase regulates endothelial VCAM-1 expression at the post-transcriptional level. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;230:44–48.
98. Lee M, Dominguez C: MAP kinase p38 inhibitors: clinical results and an intimate look at their interactions with p38alpha protein. *Curr Med Chem* 2005;12:2979–2994.
99. Fabian MA, Biggs WH, Treiber DK, et al: A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2005;23:329–336.
100. Doggrel SA, Wanstall JC: Vascular chymase: pathophysiological role and therapeutic potential of inhibition. *Cardiovasc Res* 2004;61:653–662.
101. Leskinen MJ, Lindstedt KA, Wang Y, Kovanen PT: Mast cell chymase induces smooth muscle cell apoptosis by a mechanism involving fibronectin degradation and disruption of focal adhesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:238–243.
102. Shiota N, Okunishi H, Takai S, et al: Tranilast suppresses vascular chymase expression and neointima formation in balloon-injured dog carotid artery. Circulation 1999;99:1084–1090.
103. Takahashi A, Taniguchi T, Ishikawa Y, et al: Tranilast inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia by induction of p21(waf1/cip1/sdi1) and p53. *Circ Res* 1999;84:543–550.
104. Tamai H, Katoh K, Yamaguchi T, et al: The impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: the second tranilast restenosis following angioplasty trial (TREAT-2). *Am Heart J* 2004;143:506–513.
105. Holmes DR, Savage M, LaBlanche JM, et al: Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002;106:1243–1250.
106. Muramatsu M, Yamada M, Takai S, Miyazaki M: Suppression of basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis by a specific chymase inhibitor, BCEAB, through the chymase-angiotensin-dependent pathway in hamster sponge granulomas. *Br J Pharmacol* 2002;137:554–560.
107. Seeger W, Suttorp N, Hellwig A, Bhakdi S: Noncytolytic terminal complement complexes may serve as calcium gates to elicit leukotriene B4 generation in human polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 1986;137:1286–1293.
108. Hattori R, Hamilton KK, McEver RP, Sims PJ: Complement proteins C5b-9 induce secretion of high molecular weight multimers of endothelial von Willebrand factor and translocation of granule membrane protein GMP-140 to the cell surface. *J Biol Chem* 1989;264:9053–9060.
109. Pinckard RN, O'Rourke RA, Crawford MH, et al: Complement localization and mediation of ischemic injury in baboon myocardium. *J Clin Invest* 1980;66:1050–1056.
110. Horstick G, Heimann A, Gotze O, et al: Intracoronary application of C1 esterase inhibitor improves cardiac function and reduces myocardial necrosis in an experimental model of ischemia and reperfusion. *Circulation* 1997;95:701–708.
111. Mahaffey KW, Granger CB, Nicolau JC, et al: Effect of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction: the COMPlement inhibition in myocardial infarction treated with thromboLYtics (COMPLY) trial. *Circulation* 2003;108: 1176–1183.
112. Granger CB, Mahaffrey KW, Weaver WD, et al: Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: The COMplement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003;108:1184–1190.
113. Shernan SK, Fitch JC, Nussmeier NA, et al: Impact of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, on total mortality and adverse cardiovascular outcomes in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004;77:942–950.